

Tovazhnyanska O. L., Bezuglova I. O. Роль метаболических нарушений в формировании когнитивной дисфункции при сахарном диабете 2 типа = Role of metabolic disorders in the formation of cognitive dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016;6(8):284-295. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.60585>
<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/3759>
<https://pbn.nauka.gov.pl/sedno-webapp/works/743656>

The journal has had 7 points in Ministry of Science and Higher Education parametric evaluation. Part B item 755 (23.12.2015).

755 Journal of Education, Health and Sport eISSN 2391-8306 7

© The Author (s) 2016;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 01.08.2016. Revised 08.08.2016. Accepted: 19.08.2016.

РОЛЬ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В ФОРМИРОВАНИИ КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

Е. Л. ТОВАЖНЯНСКАЯ, И. О. БЕЗУГЛОВА

ХАРЬКОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Резюме

Изучено состояние метаболических процессов у 107 больных с сахарным диабетом 2 типа, диабетической энцефалопатией и когнитивными нарушениями и у 40 пациентов с сахарным диабетом 2 типа без клинически значимых изменений нервной системы. Когнитивные нарушения у пациентов с СД 2 типа характеризовались снижением общего балла когнитивной продуктивности, значимым снижением памяти, беглости речи, внимания и ориентации. Нарушение липидтранспортной и оксидантно-антиоксидантной систем у больных с СД 2 типа проявлялось накоплением атерогенных фракций липопротеидов и прооксидантов в сочетании с достоверным снижением содержания антиатерогенных и антиоксидантных факторов. Корреляционный анализ выявил, что дислипидемия и оксидантно-антиоксидантный дисбаланс при СД 2 являются важными факторами развития и прогрессирования когнитивной дисфункции у больных сахарным диабетом 2 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, диабетическая энцефалопатия, когнитивные нарушения, липидная система, оксидантно-антиоксидантная система.

ROLE OF METABOLIC DISORDERS IN THE FORMATION OF COGNITIVE DYSFUNCTION IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS

O. L. Tovazhnyanska, I. O. Bezuglova

Kharkiv National Medical University

Summary

The state of metabolic processes in 107 patients with type 2 diabetes mellitus, diabetic encephalopathy and cognitive impairment and in 40 patients with type 2 diabetes without clinically significant changes in the nervous system was studied. Cognitive impairment in patients with type 2 diabetes were characterized by a decrease in the total score of cognitive productivity, a significant reduction in memory, speech fluency, attention and orientation. Violation of lipid and oxidant-antioxidant systems in patients with type 2 diabetes were accompanied by the accumulation of atherogenic lipoproteins and pro-oxidants, combined with a reduction of anti-atherogenic and antioxidant factors. Dyslipidemia and oxidant-antioxidant imbalance are important factors in the development and progression of cognitive dysfunction in patients with type 2 diabetes that was proved by correlation analysis.

Key words: type 2 diabetes mellitus, diabetic encephalopathy, cognitive impairment, the lipid system, the oxidant-antioxidant system.

РОЛЬ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ФОРМУВАННІ КОГНІТИВНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ 2 ТИПУ

О. Л. Товажнянська, І. О. Безуглова

Харківський національний медичний університет

Резюме

Вивчено стан метаболічних процесів у 107 хворих на цукровий діабет 2 типу з діабетичною енцефалопатією і когнітивними порушеннями й у 40 пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу без клінічно значущих змін нервової системи. Когнітивні порушення у пацієнтів з ЦД 2 типу характеризувалися зниженням загального бала когнітивної продуктивності, значущим зниженням пам'яті, швидкості мови, уваги і орієнтації.

Порушення ліпідтранспортної й оксидантно-антиоксидантної систем у хворих на ЦД 2 типу виявлялись у вигляді накопичення атерогенних фракцій ліпопротеїдів та прооксидантів у поєднанні з достовірним зниженням вмісту антиатерогенних і антиоксидантних факторів. Кореляційний аналіз виявив, що дисліпідемія і оксидантно-антиоксидантний дисбаланс при СД 2 типу є важливими факторами розвитку і прогресування когнітивної дисфункції у хворих на цукровий діабет 2 типу.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, діабетична енцефалопатія, когнітивні порушення, ліпідна система, оксидантно-антиоксидантна система.

Сахарный диабет (СД) 2 типа – важнейшая медико-социальная проблема современного общества. Ежегодно число заболевших в мире увеличивается практически вдвое. Поражение нервной системы является одним из наиболее ранних и частых осложнений СД 2 типа [1-3]. Диабетическая энцефалопатия (ДЭ), как и другие виды диабетической нейропатии, развивается вследствие распространенного поражения нейронов и их отростков в результате хронической гипергликемии и нарушений в системе инсулина, а также каскада патологических процессов, инициированных нарушениями углеводного обмена [2, 4, 5]. Одним из частых клинических синдромов диабетической энцефалопатии являются расстройства когнитивных функций, которые негативно влияют на качество жизни пациентов и способствуют прогрессированию самого СД, препятствуя выполнению больными указаний врача по контролю уровня гликемии, диете, терапии СД [4, 6, 7].

Патогенез диабетической энцефалопатии и когнитивных расстройств традиционно связывается с метаболическими и сосудистыми нарушениями [8-11]. Сосудистая теория опосредована развитием в условиях СД церебральных микро- и макроангиопатий, что приводит к снижению мозгового кровотока, ишемии и гипоксии клеток мозга, вследствие чего энергетический метаболизм нервной ткани переключается на малоэффективный анаэробный гликолиз [9, 10]. В результате в нейронах снижается концентрация фосфокреатина, возрастает содержание лактата, развивается кислородное и энергетическое голодание нервной ткани. Установлено, что изменения в мелких сосудах (артериолах, капиллярах, венулах) носят специфический для СД характер, а в крупных – расцениваются как ранний и распространенный атеросклероз [8, 9, 12].

Признавая патогенетическую значимость нарушений церебрального кровотока в

формировании диабетической энцефалопатии, нельзя недооценивать и важность метаболических расстройств, которые развиваются в результате хронической гипергликемии. Метаболические нарушения такие, как оксидантный стресс, гиперлипидемия, дисбаланс нейромедиторов и вазоактивных систем, в тоже время являются частью сложного патогенеза формирования диабетических ангиопатий [8, 12-14]. Так патогенез микроангиопатии (в том числе *vasa nervorum*) связан с образованием аутоантител к гликозилированным белкам сосудистых стенок, накоплением в сосудистой стенке липопротеидов низкой плотности, активизацией процессов перекисного окисления липидов и увеличением образования свободных радикалов, подавлением синтеза простациклина и дефицитом оксида азота, обладающих антиагрегантным и сосудорасширяющим действием.

Несмотря на интенсивность проводимых исследований, конкретные патогенетические механизмы, способствующие манифестации и прогрессированию когнитивной дисфункции при СД, на сегодняшний день исследованы недостаточно.

Цель исследования – оценить роль нарушения липидтранспортной и оксидантно-антиоксидантной систем в развитии когнитивных расстройств при СД 2 типа.

Материалы и методы. Было обследовано 147 больных СД 2 типа в возрасте от 46 до 59 лет, которые были разделены на две группы. В основную группу вошли 107 пациентов с СД 2 типа (61 женщина и 46 мужчин), у которых были выявлены когнитивные нарушения, и была диагностирована диабетическая энцефалопатия. Вторую группу (группа сравнения) составили 40 больных СД 2 типа (29 женщин и 11 мужчин), у которых не было клинически значимых признаков поражения нервной системы. Тяжесть диабета у 6,5 % пациентов основной группы и 20 % больных группы сравнения была классифицирована как легкая, 68,2 % больных основной группы у 80 % больных группы сравнения определялась как среднетяжелая, а в 25,2 % случаев среди пациентов основной группы как тяжелая. В качестве базовой сахароснижающей терапии инсулин применяли 54,2 % пациентов основной группы и 67,3 % больных группы сравнения, таблетированные препараты использовали 45,8 % больных основной группы и 32,7 % пациентов группы сравнения. Контрольную группу составили 30 здоровых доноров соответствующего возраста.

Критериями исключения из исследования были декомпенсация СД, кетоацидоз, инфаркт миокарда и острые нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, нестабильная стенокардия и нарушения сердечного ритма; тяжелая соматическая патология.

Оценка состояния когнитивных функций проводилась с использованием краткой шкалы оценки психического состояния MMSE и Адденбрукской шкалы познавательных способностей (ACE-R) [15-17]. В сыворотке крови определяли концентрации общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеидов высокой плотности

(ХС ЛПВП) ферментативным методом с использованием наборов реактивов фирмы "Human" (Германия). Содержание холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) рассчитывали по формуле: $ХС\ ЛПОНП = ТГ/2,22$. Концентрацию холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) определяли по формуле: $ХС\ ЛПНП = ОХС - (ХС\ ЛПВП + ХС\ ЛПОНП)$. Определение гликозилированного гемоглобина (HbA1c) выполняли иммунотурбидиметрическим методом с помощью наборов фирмы «Human» (Германия). Для оценки перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты использовали определение в сыворотке крови малонового диальдегида (МДА), диеновых конъюгат (ДК) и SH-групп, в гемолизате крови – глутатионпероксидазы (ГПО) [18].

Статистический анализ проводили методами параметрической и непараметрической статистики с использованием прикладной программы Statistica с расчетом среднего арифметического и среднего отклонения, t-критерия для нормального распределения переменных, критерия Манна-Уитни для непараметрических измерений. Значимым считали различие показателей при $p < 0,05$. Для корреляционного анализа рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена (r).

Результаты исследований и их обсуждение. Проведенное клинико-неврологическое обследование выявило у пациентов основной группы с СД 2 типа и диабетической энцефалопатией когнитивную дисфункцию (в 100 % случаев); статико-координаторные нарушения (в 77,7 %); внутричерепную гипертензию (в 76,8 %), полиневропатический синдром (в 85,7 %), астенический синдром (в 88,8 %), нарушение сна (в 63,6 %) и др. У пациентов с СД 2 типа группы сравнения при тщательном неврологическом осмотре выявлялись легкие вестибулярные нарушения (в 25 % случаев), эмоциональная лабильность (в 55 %), субклиническая полиневропатия (в 32,5 %). Жалоб и объективных признаков когнитивных расстройств у больных группы сравнения выявлено не было ни в одном случае.

Средний балл по шкале MMSE у обследованных больных основной группы с диабетической энцефалопатией составил $26,7 \pm 1,1$ баллов, что соответствует легкому и умеренному когнитивному снижению [19]. В группе сравнения и группе контроля средний балл по шкале MMSE составил $28,8 \pm 0,9$ баллов и $29,0 \pm 0,8$ баллов соответственно. При оценке интеллектуальных функций больных основной группы по шкале ACE-R было выявлено снижение общего балла до $74,3 \pm 3,9$ баллов, что соответствовало умеренной когнитивной дисфункции [17] (в группе сравнения – $94,2 \pm 3,3$ баллов, в контроле – $96,2 \pm 2,9$ баллов). При этом у пациентов основной группы наиболее значительно ухудшились память (-36,5 % в сравнении с группой сравнения, $p < 0,01$), беглость речи (-27 %, $p < 0,01$), внимание и ориентация (-14 %, $p < 0,05$). Языковые функции и зрительно-пространственные способности имели лишь тенденцию к снижению ($p > 0,05$) (табл. 1). Такая характеристика когнитивного

дефицита отражает нарушение деятельности лобно-подкорковых отделов мозга и нейродинамики стволочно-подкорковых структур.

Таблица 1

Оценка различных интеллектуальных функций по субшкалам шкалы АСЕ-R в исследуемых группах ($M \pm m$)

Показатель, баллы	Контроль (n=30)	СД 2 типа (n=40)	СД 2 типа +ДЭ (n=107)
Внимание и ориентация	17,5 ± 0,5	17,1 ± 0,5	14,7 ± 1,1*#
Память	24,1 ± 1,3	23,1 ± 1,4	14,8 ± 2,9*#
Беглость речи	13,4 ± 0,3	13,3 ± 0,3	9,7 ± 1,2*#
Языковые функции	25,7 ± 0,2	25,5 ± 0,4	24,7 ± 1,1
Зрительно-пространственные способности	15,5 ± 0,2	15,1 ± 0,4	14,7 ± 0,7

Примечание: * – $p < 0,05$ – достоверность различий с показателями здоровых лиц;

– $p < 0,05$ – достоверность различий с показателями больных СД без ДЭ.

МРТ/КТ исследование головного мозга у пациентов основной группы выявляло атрофические изменения, расширение боковых и III желудочков мозга, субарахноидальных пространств, признаки лейкоареоза перивентрикулярно и/или в субкортикальных отделах головного мозга, префронтальной коре, единичные или множественные очаги ишемии в медиальных отделах височных долей, таламусе. В группе сравнения при МРТ/КТ исследовании выявлялись расширение субарахноидальных пространств, единичные очаги ишемии в перивентрикулярном пространстве.

Для оценки состояния метаболических процессов у больных обеих групп и в контроле мы исследовали показатели углеводного и липидного обмена, оксидантно-антиоксидантной системы (табл. 2).

Уровни гликозилированного гемоглобина и показатели липидного обмена в исследуемых группах (M±m)

Показатель	Контроль (n=30)	СД 2 типа (n=40)	СД 2 типа + ДЭ (n=107)
НbA1c, %	4,71±0,32	7,44±1,02*	8,98±0,91*#
Общий ХС, ммоль/л	3,92±0,03	5,79±0,37*	5,98±0,14*
Триглицериды, ммоль/л	1,27±0,15	3,09±0,15*	4,12±0,29*#
ХС ЛПВП, ммоль/л	2,08±0,24	1,39±0,21*	1,08±0,15*
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,37±0,05	5,03±0,35*	5,71±0,14*#

Примечание: * – $p < 0,05$ – достоверность различий с показателями здоровых лиц;

– $p < 0,05$ – достоверность различий с показателями больных СД без ДЭ.

Известно, что измерение глюкозы в крови как показателя состояния углеводного обмена оценивает текущую (сиюминутную) концентрацию глюкозы, которая может зависеть от приема и состава пищи, от физических нагрузок и их интенсивности, от эмоционального состояния больного и от целого ряда других факторов. Поскольку существует высокая вероятность того, что значение текущей концентрации глюкозы в крови не будет отражать действительную степень компенсации СД, то для усредненного, интегрированного представления об уровне гликемии мы проводили определение гликозилированного гемоглобина НbA1c, уровень которого характеризует среднюю концентрацию глюкозы в крови на протяжении длительного промежутка времени.

Полученные результаты демонстрировали достоверное повышение относительно контроля уровня гликозилированного гемоглобина у пациентов с СД 2 типа основной группы на 90,7 % и группы сравнения на 58 %, более значимое у пациентов с СД типа и ДЭ.

Оценка липидного спектра показала достоверное ($p < 0,05$) повышение относительно показателей в контроле уровня атерогенных фракций и снижение уровня антиатерогенной фракции липидов у всех больных с СД 2 типа обеих групп. При этом у больных с СД и ДЭ отмечались более выраженные изменения показателей липидного обмена по сравнению с больными СД без ДЭ (табл. 2).

При изучении показателей процессов ПОЛ у всех пациентов с СД 2 типа отмечено повышение уровня МДА ($p < 0,01$) и ДК ($p < 0,05$) по сравнению со здоровыми лицами (табл. 3). Выявленное повышение содержания продуктов ПОЛ у всех обследованных больных сопровождалось изменениями в системе глутатиона, а именно, снижением концентрации SH групп и активности ГПО ($p < 0,05$). Полученные данные в целом свидетельствовали об

истощение у данной категории больных антиоксидантной защиты, что способствовало накоплению свободных радикалов в крови и повреждению мембран нейронов. Повышение уровня МДА и снижение уровня ГПО были наиболее выраженными у пациентов с СД 2 типа и ДЭ ($p < 0,05$), что, на наш взгляд, отражало роль оксидантного стресса в повреждении нейронов и развитии ДЭ с когнитивными нарушениями.

Таблица 3

Показатели ПОЛ в исследуемых группах (M±m)

Показатель	Контроль (n=30)	СД 2 типа (n=40)	СД 2 типа + ДЭ (n=107)
МДА, мкмоль/л	2,38±0,14	4,05±0,22*	5,99±0,23*#
ДК, мкмоль/мл	3,71±0,17	10,42±2,18*	11,7±0,86*
SH группы, мкмоль/л	675,57±34,25	548,29±31,97*	450±27,95*
ГПО, мккат/г Нб	4,60±0,53	3,37±0,53*	2,76±0,31*#

Примечание: * – $p < 0,05$ – достоверность различий с показателями здоровых лиц; # – $p < 0,05$ – достоверность различий с показателями больных СД без ДЭ.

Таким образом, у пациентов с СД 2 типа основной группы и группы сравнения было выявлено нарушение липидтранспортной и оксидантно-антиоксидантной систем. Указанные метаболические нарушения были связаны с декомпенсацией углеводного обмена, что подтверждалось достоверной ($p < 0,05$) прямой корреляционной зависимостью между уровнем гликозилированного гемоглобина HbA1c и содержанием триглицеридов ($r = + 0,45$), ХС ЛПНП ($r = + 0,44$), МДА ($r = + 0,48$) и обратной зависимостью с уровнями ХС ЛПВП ($r = - 0,38$), SH групп ($r = - 0,40$) и ГПО ($r = - 0,42$).

По данным литературы атерогенные свойства крови при СД 2 типа связаны не только с декомпенсацией углеводного обмена, но и состоянием церебральной гемодинамики, эндотелиальной дисфункцией, экспрессией провоспалительных цитокинов, а также с факторами апоптоза и процессами свободнорадикального окисления [8, 12, 14, 20]. Последнее подтверждалось выявленной достоверной ($p < 0,05$) прямой корреляционной зависимостью между уровнем МДА и содержанием общего холестерина, ХС ЛПНП ($r = + 0,44$; $+ 0,39$ соответственно).

Известно, что диеновые конъюгаты, являющиеся первичными продуктами ПОЛ, относятся к токсическим метаболитам, которые оказывают повреждающее действие на липопротеиды, белки, ферменты и нуклеиновые кислоты. Дальнейшими продуктами ПОЛ являются альдегиды и кетоны (МДА и др.), которым принадлежит важная роль в синтезе простагландинов, прогестерона и других стероидов. Взаимодействие диальдегидов со

свободными группами мембранных соединений образуют конечные продукты ПОЛ (основание Шиффа и др.), непрерывное накопление которых дестабилизирует мембраны и способствует деструкции клеток. Защиту тканей от действия активных форм кислорода осуществляют внутриклеточные ферментные системы и в первую очередь система глутатиона в виде восстановленного глутатиона и ферментов его метаболизма – главных антиоксидантов в эритроцитах и плазме. Происходящее в результате нарушение равновесия между продукцией свободных радикалов и активностью антиоксидантных ферментов самым активным образом способствует прогрессированию метаболических нарушений при СД 2 типа [20,21]. Проведенный корреляционный анализ подтвердил данные положения, выявив обратную зависимость ($p < 0,05$) между уровнем ГПО и содержанием общего холестерина ($r = - 0,31$), ХС ЛПНП ($r = - 0,38$) и прямую зависимость от содержания антиатерогенного класса липопротеидов – ХС ЛПВП ($r = + 0,21$).

Установлено, что процессы свободнорадикального окисления могут приводить к прогрессированию энцефалопатии и тесно связаны с нарушением когнитивной продуктивности, степенью мозговой атрофии, нарушениями церебральной гемодинамики и функционального состояния эндотелия [8,13,14,20]. Выявленные у обследованных пациентов основной группы (СД 2 типа + ДЭ с когнитивными нарушениями) достоверно ($p < 0,05$) более выраженное повышение уровня атерогенных липопротеидов и прооксидантов в сочетании с более значимым снижением содержания антиатерогенных липопротеидов и антиоксидантных показателей свидетельствует о значимой роли метаболических нарушений в формировании и прогрессировании диабетических неврологических осложнений и когнитивных расстройств. Последнее подтверждалось отрицательной корреляционной связью между балльной оценкой когнитивной продуктивности по шкале ACE-R и содержанием HbA1c ($r = - 0,38$), МДА ($r = - 0,42$), триглицеридов ($r = - 0,31$), ХС ЛПНП ($r = - 0,37$).

ВЫВОДЫ:

1. Когнитивные нарушения у пациентов с СД 2 типа являются облигатным синдромом диабетической энцефалопатии и характеризуются значимым снижением памяти, беглости речи, внимания и ориентации.
2. Нарушение липидтранспортной и оксидантно-антиоксидантной систем у больных с СД 2 типа характеризуется накоплением атерогенных фракций липопротеидов и прооксидантов в сочетании с достоверным снижением содержания защитных антиатерогенных факторов и угнетением антиоксидантной системы.
3. Дислипидемия и оксидантно-антиоксидантный дисбаланс при СД 2 типа взаимосвязанные метаболические нарушения, которые являются важным фактором развития

и прогрессирования когнитивной дисфункции у больных сахарным диабетом 2 типа.

Список литературы

1. Дедов И.И. Сахарный диабет – опаснейший вызов мировому сообществу / И.И. Дедов // Вестник РАМН. – 2012. – № 1. – С. 7–13.
2. Сахарный диабет 2 типа: скрининг и факторы риска / Кравчун Н.А., Казаков А.В., Караченцев Ю.И. и др. – Х.: Новое слово, 2010. – 256 с.
3. Standards of medical care in diabetes – 2013. American Diabetes Association // Diabetes Care. – 2013. – Vol. 36 (Suppl. 1). – S. 11–S. 66.
4. Tripathi BK Diabetes mellitus: complications and therapeutics / Tripathi BK, Srivastava AK // Med Sci Monit. – 2006. – Vol. 12(7). – P. 130–147.
5. Reagan LP Neuronal insulin signal transduction mechanisms in diabetes phenotypes / Reagan LP // Neurobiol Aging. – 2005. – Vol.26 Suppl 1. – P. 56–59.
6. Kodl C. T. Cognitive Dysfunction and Diabetes Mellitus / Kodl C. T. Seaquist E.R. // Endocr Rev. – 2008. – Vol. 29(4). – P. 494–511.
7. Kumari M Diabetes and cognitive function in a middle-aged cohort: findings from the Whitehall II study / Kumari M, Marmot M // Neurology. – 2005. – Vol. 65. – P. 1597–1603.
8. Soares E. Diabetic encephalopathy: the role of oxidative stress and inflammation in type 2 diabetes / Soares E., Nunes S., Reis F., Pereira F.C. // International Journal of Interferon, Cytokine and Mediator Research. – 2012. – Vol.4. – P. 75–85.
9. Мищенко Т.С. Сахарный диабет и цереброваскулярные заболевания: взгляд невролога / Мищенко Т.С. // Здоров'я України. – 2011. – № 1 (15). – С. 39.
10. Мельник Т.М. Эндотелиальная дисфункция у больных с диабетической энцефалопатией / Мельник Т.М. // Український неврологічний журнал. – 2011. – № 2. – С. 48–52.
11. Zhang L. Neuroprotective effects of salidroside against beta-amyloid-induced oxidative stress in SH-SY5Y human neuroblastoma cells / Zhang L, Yu H, Zhao X // Neurochem. Int. – 2011. – Vol. 57(5). – P. 547–555.
12. Арутюнов Г.П. Сахарный диабет и атеросклероз. Какова оптимальная стратегия сдерживания атеросклеротического процесса? / Арутюнов Г.П. // Сердце. – 2004. – Т. 3, № 1. – С. 36–40.
13. Anand S. I. Evaluation of Oxidative Stress in Juvenile Diabetes / Anand S. I., Sailaja I., Bulakh P.M. // Int.J. PharmTech Res. – 2012. - Vol. 4(2). – P.602–608.
14. Maritim A. C. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants / A. C. Maritim, R. A. Sanders et al. // Journal of Biochemical and Molecular Toxicology. – 2003. –Vol. 17. – P. 24–38.

15. Folstein M.F. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician / Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. // *J.Psychiatr.Res.* – 1975. – Vol. 12. – P. 189-198.
16. Трещинская М.А. Оценка познавательных функций «у постели больного» / Трещинская М.А. // *Нейрон-ревю.* – 2009. – № 5. – С. 25–29.
17. Mioshi E. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening / Mioshi E., Dawson K., Mitchell J. et al. // *Int. J. Geriatr.Psychiatry.* – 2006. – Vol. 21. – P. 1078–1085.
18. Арутюнов А.В. Методы оценки свободно-радикального окисления и антиоксидантной системы организма / Арутюнов А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. // *Методические рекомендации.* – СПб.: ИКФ "Фолиант". – 2000. – 104 с.
19. Petersen R. S. Current concepts in mild cognitive impairment / Petersen R. S. // *Arch. Neurol.* 2001. – Vol. 58. – P. 1985–1992.
20. Колесниченко Л.С. Глутатионовая антиоксидантная система у больных сахарным диабетом / Колесниченко Л.С., Бардымова Т.П., Верлан Н.В. и др. // *Сиб. мед. журнал.* – 2011. – №1. – С. 31–35.
21. Vassort G. Protective role of antioxidants in diabetes-induced cardiac dysfunction / Vassort G, Turan B // *Cardiovasc. Toxicol.* – 2010. – Vol. 10(2). – P. 73–86.

Bibliography

1. Dedov II Diabetes - the most dangerous challenge to the world community / II Santa // *Bulletin of Medical Sciences.* - 2012. - № 1. - S. 7-13.
2. Type 2 Diabetes: Screening and Risk Factors / Kravchun NA, Kazakov AV, Karachentsov YI etc. -. Н.: A new word, 2010. - 256 p.
3. Standards of medical care in diabetes – 2013. American Diabetes Association // *Diabetes Care.* – 2013. – Vol. 36 (Suppl. 1). – S. 11–S. 66.
4. Tripathi BK Diabetes mellitus: complications and therapeutics / Tripathi BK, Srivastava AK // *Med Sci Monit.* – 2006. – Vol. 12(7). – P. 130–147.
5. Reagan LP Neuronal insulin signal transduction mechanisms in diabetes phenotypes / Reagan LP // *Neurobiol Aging.* – 2005. – Vol.26 Suppl 1. – P. 56–59.
6. Kodl C. T. Cognitive Dysfunction and Diabetes Mellitus / Kodl C. T. Seaquist E.R. // *Endocr Rev.* – 2008. – Vol. 29(4). – P. 494–511.
7. Kumari M Diabetes and cognitive function in a middle-aged cohort: findings from the Whitehall II study / Kumari M, Marmot M // *Neurology.* – 2005. – Vol. 65. – P. 1597–1603.
8. Soares E. Diabetic encephalopathy: the role of oxidative stress and inflammation in

type 2 diabetes / Soares E., Nunes S., Reis F., Pereira F.C. // *International Journal of Interferon, Cytokine and Mediator Research*. – 2012. – Vol.4. – P. 75–85.

9. Mishchenko TS Diabetes and cerebrovascular diseases: a look neurologist / Mishchenko TS // *Health Protection of Ukraine*. - 2011. - № 1 (15). - S. 39.

10. Miller, TM Endothelial dysfunction in patients with diabetic encephalopathy / Miller TM // *Ukrainsky nevrologichny magazine*. - 2011. - № 2. - S. 48-52.

11. Zhang L. Neuroprotective effects of salidroside against beta-amyloid-induced oxidative stress in SH-SY5Y human neuroblastoma cells / Zhang L, Yu H, Zhao X // *Neurochem. Int*. – 2011. – Vol. 57(5). – P. 547–555.

12. Arutyunov GP Diabetes mellitus and atherosclerosis. What is the optimal strategy for containment of the atherosclerotic process? / Arutyunov GP // *A heart*. - 2004. - Volume 3, number 1. - S. 36-40.

13. Anand S. I. Evaluation of Oxidative Stress in Juvenile Diabetes / Anand S. I., Sailaja I., Bulakh P.M. // *Int.J. PharmTech Res*. – 2012. - Vol. 4(2). – P.602–608.

14. Maritim A. C. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants / A. C. Maritim, R. A. Sanders et al. // *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*. – 2003. –Vol. 17. – P. 24–38.

15. Folstein M.F."Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinican / Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. // *J.Psychiatr.Res*. – 1975. – Vol. 12. – P. 189-198.

16. Treschinskaya MA Assessment of cognitive functions "at the bedside" / Treschinskaya MA // *Neuron-revue*. - 2009. - № 5. - S. 25-29.

17. Mioshi E. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening / Mioshi E., Dawson K., Mitchell J. et al. // *Int. J. Geriatr.Psychiatry*. – 2006. – Vol. 21. – P. 1078–1085.

18. AV Arutyunov Methods for evaluation of free radical oxidation and antioxidant system / AV Arutyunov, Dubinin EE NN Zybina // *Guidelines*. - SPb.: IKF "Folio." - 2000. - 104 p.

19. Petersen R. S. Current concepts in mild cognitive impairment / Petersen R. S. // *Arch. Neurol*. 2001. – Vol. 58. – P. 1985–1992.

20. Kolesnichenko LS Glutathione antioxidant system in diabetic patients / LS Kolesnichenko, Bardymova TP, Verlan NV et al. // *Sib. honey. Journal*. - 2011. - №1. - S. 31-35.

21. Vassort G. Protective role of antioxidants in diabetes-induced cardiac dysfunction / Vassort G, Turan B // *Cardiovasc. Toxicol*. – 2010. – Vol. 10(2). – P. 73–86.