

ОБЗОРЫ

УДК 616.43

3.3.3 Патологическая физиология

DOI: 10.37903/vsgma.2023.4.5 EDN: DJXELA

НЕЙРОСПЕЦИФИЧЕСКИЕ БЕЛКИ КАК МАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ© **Быков Ю.В.^{1,2}, Батурич В.А.¹**¹ *Ставропольский государственный медицинский университет, 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, 310*² *Городская детская клиническая больница им. Г.К. Филиппского, 355002, Россия, Ставрополь, ул.**Пономарева, 5**Резюме*

Цель. Анализ результатов научных исследований по обнаружению нейроспецифических белков (НСБ) в качестве биомаркеров повреждения головного мозга при сахарном диабете (СД).

Методика. Обзор научной литературы выполнен в базах данных PubMed, Scopus, eLibrary с помощью поиска литературных источников по данной тематике. Из отобранных публикаций для анализа были использованы наиболее значимые отечественные и зарубежные работы за 15 лет.

Результаты. Диабетическая энцефалопатия (ДЭ) является одним из серьезных и долгосрочных осложнений СД. Нейropsychологические тесты для диагностики ДЭ далеки от совершенства, поэтому сегодня ведется активный поиск лабораторных специфических маркеров при данном осложнении. НСБ являются маркерами повреждения головного мозга при многих неврологических и психических заболеваниях и могут рассматриваться в качестве индикаторов ДЭ при СД. Наиболее значимыми НСБ в диагностике повреждения головного мозга являются: белок S100, глиальный фибриллярный кислый белок, нейронспецифическая энлаза, основной белок миелина и нейротрофический мозговой фактор. Обнаружено повышение концентрации данных НСБ при СД как 1, так и 2 типа, что подтверждает наличие ДЭ по ходу течения заболеваний.

Заключение. Включение НСБ в диагностический арсенал при СД, позволит своевременно диагностировать ДЭ и принять меры по ее медикаментозной коррекции, что приведет к минимизации мозговой дисфункции и улучшению качества жизни пациентов.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая энцефалопатия, нейроспецифические белки

NEURON-SPECIFIC PROTEINS AS MARKERS OF BRAIN DAMAGE IN DIABETES MELLITUSBykov Yu.V.^{1,2}, Baturin V.A.¹¹ *Stavropol State Medical University, 310, Mira St., 355017, Stavropol, Russia*² *Children's City Clinical Hospital named G. K. Filippovsky, 5, Ponomareva St., 355002, Stavropol, Russia**Abstract*

Objective. To analyze the results of scientific studies dedicated to detection of neuron-specific proteins (NSP) serving as biomarkers of brain damage in diabetes mellitus (DM).

Methods. Papers related to the topic were found using the PubMed, Scopus and eLibrary databases, and a literature review was performed. From the body of selected papers, the most impactful Russian and foreign publications published over the last 15 years were used for analysis.

Results. Diabetic encephalopathy (DE) is one of the most severe and long-lasting complications of DM. Neuropsychological tests used to diagnose DE are far from perfect, that's why there is an ongoing active search for laboratory markers specific to this complication. NSP are markers that reflect brain damage in numerous neurological and psychiatric disorders, and may be viewed as indicators of DE in DM. The most significant NSP for detecting brain damage are the S100 protein, glial fibrillary acidic protein, neuron-specific enolase, myelin basic protein, and brain-derived neurotrophic factor. These NSP were found to be elevated in both type 1 and type 2 DM, which confirms the occurrence of DE in these diseases.

Discussion. Inclusion of NSP as part of the diagnostic toolkit in DM would allow doctors to diagnose DE and take steps towards its correction in a timely manner, minimizing the severity of brain dysfunction and improving patients' quality of life.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic encephalopathy, neuron-specific proteins

Введение

Сахарный диабет (СД) является хроническим заболеванием, для которого характерно повышение уровня глюкозы и недостаточность выработки или действия инсулина [2]. Одними из распространённых форм данного заболевания являются СД 2 типа, на который приходится около 90% всех случаев и СД 1 типа, который диагностируется только в 10% и в основном характерен для детей и подростков [2]. Ежегодно, во всем мире отмечается неуклонный рост заболеваемости СД как 1, так и 2 типа [32]. СД 2 типа характеризуется неадекватным ответом на инсулин (снижение чувствительности к инсулину) и формированием резистентности к инсулину [6]. СД 1 типа возникает в результате дисфункции β -клеток поджелудочной железы (ПЖ), в первую очередь за счет аутоиммунного процесса, в результате чего снижается выработка эндогенного инсулина [5]. Несмотря на все более совершенные инструменты для контроля и регулирования уровня глюкозы в крови, процент удовлетворительного метаболического контроля при данном заболевании остается низким, что ведет к возникновению большего количества диабетических осложнений [32]. Хорошо известно, что на фоне СД, развиваются различные микро- и макрососудистые осложнения, в том числе и дисфункция центральной нервной системы (ЦНС) [1, 2, 32]. Исследования нарушений высших мозговых функций при СД проводятся достаточно давно, и наиболее часто они трактуются под термином «диабетическая энцефалопатия» (ДЭ) [9]. В настоящее время ДЭ понимается как стойкая церебральная патология, возникающая под воздействием острых и хронических диабетических нарушений, которая клинически проявляется снижением обучаемости и скорости обработки информации, мнестическими расстройствами и нарушением внимания [2, 9]. Патофизиологические механизмы ДЭ и ее диагностические критерии на данный момент пока еще далеки от полного понимания и являются актуальным направлением современной эндокринологии [1, 2].

Целью обзора явилось освещение нейроспецифических белков (НСБ), как возможных маркеров повреждения мозговой ткани при СД, в качестве возможного диагностического инструмента выявления ДЭ.

Методика

Обзор выполнен в базах данных PubMed, Scopus, eLibrary с помощью поиска литературных источников по данной тематике. Из отобранных публикаций для анализа были использованы наиболее значимые публикации последних лет.

Роль нейроспецифических белков в диагностике повреждения головного мозга

Учитывая определенный субъективизм нейропсихологических тестов, которые используются для диагностики ДЭ, сегодня ведется активный поиск специфических и лабораторных маркеров повреждения головного мозга при СД, среди которых большее внимание уделяется НСБ [7, 8, 13]. К основным НСБ, указывающим на повреждение головного мозга различной этиологии в первую очередь относят: белок S100, глиальный фибриллярный кислый белок (ГФКБ), нейронспецифическая энолаза (НСЭ), основной белок миелина (ОБМ) и нейротрофический мозговой фактор (BDNF) [8, 13, 26, 31]. Достаточно давно и хорошо известно, что изменение уровней НСБ отмечается при различных травматических, онкологических и метаболических заболеваниях [7, 9]. Повышение содержания НСБ в крови и спинномозговой жидкости (СПЖ) указывает на повреждение головного мозга, что позволяет дать прижизненную оценку дисфункции ЦНС [8]. НСБ также могут быть маркерами повреждений головного мозга и при СД, например, при отеке мозга на фоне диабетического кетоацидоза (ДКА) или при гипогликемических состояниях [9].

В физиологических условиях (с интактным ГЭБ) НСБ различной молекулярной массы (например, S100B и НСЭ) не пересекают ГЭБ [29]. На проницаемость ГЭБ могут повлиять различные дисфункции в работе головного мозга: нарушение мозгового кровообращения, черепно-мозговая травма, нервные и психические заболевания, а также тяжелый или длительный стресс [26]. Показано, что основная часть НСБ по сути является аутоантигенами, которые, попадая в кровоток, могут вызывать появление аутоантител (ААТ), которые при нарушении функции ГЭБ попадают в головной мозг и вызывают морфологические изменения, нейродегенерацию, а также развитие отека или воспаления в мозговых структурах [1, 7]. Именно поэтому при нарушении ГЭБ уровень этих белков в крови можно использовать в качестве маркера повреждения головного мозга, в том числе и при ДЭ [23].

Нейроспецифические белки как маркеры поражения головного мозга при сахарном диабете

На сегодняшний день показано, что НСБ, являются специфичными биомаркерами как для поражения нервной ткани, так и для деструкции клеток ПЖ [26]. Предполагается, что аутоиммунная Т-клеточная атака на фоне СД, приводит к нарушению проницаемости ГЭБ, и направлена как на клетки ЦНС, так и на β -клетки ПЖ [26]. Во время ДКА у большинства пациентов наблюдается повышение проницаемости для головного мозга, на фоне отека и нарушения проницаемости ГЭБ [22]. Хотя механизмы, лежащие в основе увеличения проницаемости ГЭБ при ДКА, до сих пор неясны, предполагается, что ДКА может нарушать проницаемость ГЭБ посредством воспалительных и иммунологических реакций [19]. Кроме того, многие другие факторы, такие как активность матриксной металлопротеиназы, гипергликемия и введение инсулина, связаны с повышенной проницаемостью ГЭБ при СД [22]. В некоторых исследованиях повышенный сывороточный уровень ААТ к некоторым НСБ были обнаружены у пациентов с СД 1 типа, что может быть вызвано транслокацией данных белков из нейрональной ткани в кровоток из-за нарушения проницаемости ГЭБ [14, 26]. У пациентов с СД 1 типа детского возраста был выявлен высокий уровень НСБ, который коррелировал с декомпенсацией углеводного обмена, снижением когнитивной функции и качеством жизни пациентов [8]. Рассмотрим основные представители НСБ в рамках СД и ДЭ более подробно.

Белок S-100

Белок S100B продуцируется преимущественно астроцитами головного мозга и является маркером активации астроглии, опосредующим свои эффекты взаимодействием с рецепторами конечных продуктов гликозилирования [9]. К настоящему времени выделено более 20 различных мономеров этого белка [12]. Два из этих мономеров: S100 α 1 β и S100 β - обнаруживаются преимущественно в клетках нейроглии (глиальные клетки - астроциты и шванновские клетки), а также в других клетках - меланоцитах, адипоцитах, хондроцитах, клетках ПЖ [12]. Показано, что повышение этого НСБ наблюдается при повреждении или некрозе астроцитов, что сопровождается пассивной секрецией белка S100 из клеток [19]. Другими авторами приводятся данные, что повышение концентрации S100A1 и S100B коррелирует с объемом поражения головного мозга [11]. Известно, что белок S100B проявляет нейротрофическую активность при физиологической концентрации и нейротоксическую – при высокой концентрации [11]. Некоторые авторы рассматривают белок S100 β как аналог С-реактивного белка в качестве воспалительного маркера повреждения головного мозга [34].

Повышение уровня белка S100 в крови у пациентов с СД рассматривается как результат развития реактивного глиоза и повышенной проницаемости ГЭБ, вызванных гипергликемией и церебральной гипоксией [10]. Имеются сведения о роли белков S100A1 и S100B в развитии энцефалопатии при СД [11]. При повышении белка S100 можно было ожидать иммунологического ответа в виде изменения уровней специфических ААТ к нему. Так, в экспериментах на животных показано повышение уровня ААТ к белку S100 при СД 2 типа [26]. Другими авторами обнаружено увеличение IgG ААТ к белку S-100B у детей с тяжелым течением СД 1 типа на фоне ДКА и отека головного мозга, что подтверждают данные о том, что повышенное содержание ААТ к белку S-100B является критерием повреждения мозговой ткани и служит маркером развития ДЭ [3]. В других работах также продемонстрировано, что повышение белка S100, является критерием хронического СД 1 типа, на фоне ДКА, что является подтверждением поражения головного мозга и гибели нейронов [27], в том числе и в детском возрасте [24]. Показано, что раннее определение и контроль уровня S100, позволяют выявить и подтвердить наличие повреждений мозга на ранней стадии заболевания, когда еще возможно успешное лечение СД [15]. В связи с этим, белок S100 у пациентов с СД 1 типа следует считать возможным показателем когнитивного дефицита, вследствие чего рекомендуется определение данного НСБ пациентам с СД 1 типа, у которых не достигнуты целевые значения углеводного обмена, имеется снижение комплаенса и качества жизни, а также нарушений когнитивных функций [8].

Нейронспецифическая эналаза

НСЭ – это гликолитический фермент, который находится в нейронах и нейроэндокринных клетках, ее физиологическая роль заключается в регуляции роста и развития нервных клеток [20]. НСЭ, которая катализирует превращение 2-фосфоглицерата в фосфоенолпируват, может выступать в качестве важного биомаркера повреждения головного мозга [25]. Определение уровня НСЭ при повреждении ЦНС дает возможность судить о степени выраженности повреждений нейронов и нарушении мембранной функции ГЭБ [7]. Известно, что возникновение и развитие различных патологических процессов, сопровождающихся гибелью нейронов, приводит к попаданию этого НСБ в кровоток и длительной циркуляции в крови [35]. Показано, что уровни НСЭ в сыворотке крови и СПЖ положительно коррелируют с поражением нейронов, что может косвенно свидетельствовать о степени поражения ЦНС, именно поэтому данный НСБ считается достаточно чувствительным маркером повреждения нейронов при многих заболеваниях ЦНС [20, 37]. Сообщалось, что высокие уровни глюкозы связаны с повышенными концентрациями НСЭ в сыворотке крови у пациентов с инсультом [25]. Было показано, что уровни НСЭ в сыворотке крови повышены у пациентов с СД и особенно сильно повышены у пациентов с диабетической невропатией [33]. В данном исследовании показано, что сывороточная НСЭ повышена при ДКА у детей с СД 1-го типа и коррелирует с тяжестью гипергликемии, кетоза и ацидоза [21]. Ожидается, что этот биомаркер будет объективным индикатором когнитивных нарушений у пациентов с СД [37].

Глиальный фибриллярный кислый белок

ГФКБ является основной промежуточной нитью в зрелых астроцитах ЦНС и прототипом антигена в дифференцирующей нервной ткани [30]. Именно реактивные астроциты демонстрируют интенсивный синтез ГФКБ [17]. ГФКБ необходим для формирования стабильных астроцитарных процессов в ответ на повреждение нейронов, и это может иметь решающее значение для морфогенеза ЦНС [17]. Изменение уровней ГФКБ было предложено в качестве показателя реактивного глиоза [17]. В последние годы стало известно, что ГФКБ является не только маркером повреждения головного мозга, но и деструкции β -клеток ПЖ [30]. СД, изменяет выработку ГФКБ, который является маркером реактивного астроцитоза [17]. Кроме того, у пациентов либо с СД 1 типа, либо с СД 2 типа, достаточно активно экспрессируются ААТ к ГФКБ, которые сохраняются в течение многих лет [30]. Помимо этого, ГФКБ может являться качественным маркером повреждения ЦНС при СД 2 типа, которое может являться важной диагностической стратегией для улучшения оценки когнитивных нарушений и последующего лечения данного заболевания [16]. В данном исследовании была выявлена положительная корреляционная связь между параметрами углеводного обмена с повышенным уровнем ГФКБ у детей с СД 1 типа [9]. В экспериментах на животных показано увеличение общего содержания ГФКБ в тканях головного мозга крыс, страдающих СД, по сравнению с контрольной группой [17].

Основной белок миелина

ОБМ является специфичным для олигодендроцитов белком, необходимым для морфогенеза олигодендроцитов на поздних стадиях дифференцировки клеток [18]. Имеются данные о том, что морфогенетическая функция ОБМ опосредована взаимодействием данного белка с цитоскелетом [18]. ОБМ – это маркер повреждения олигодендроцитов, которые представляют собой группу глиальных клеток, локализующихся в ЦНС и участвующих в миелинизации аксонов ЦНС [7, 36] и является вторым наиболее распространенным белком в миелине ЦНС [36]. При разрушении миелиновой оболочки концентрация ОБМ возрастает в сыворотке крови и СПЖ [7]. Повышенные уровни ОБМ в сыворотке крови наблюдаются при черепно-мозговой травме, в то время как повышенные уровни этого маркера в СПЖ были обнаружены при рассеянном склерозе, доброкачественных и злокачественных внутричерепных опухолях, инфекциях ЦНС и нарушениях мозгового кровообращения [36]. В экспериментальных моделях с СД на животных показано повышение ОБМ и снижение данного НСБ через 3 месяца после лечения [31]. Снижение уровня ОБМ у животных с СД могут быть связаны с потерей компенсаторных реакций в олигодендроцитах [28]. В данном исследовании была выявлена положительная корреляционная связь между ОБМ с уровнем HbA1c и гликемии натощак ($p < 0,05$) у детей с СД 1 типа [9].

Мозговой нейротрофический фактор (BDNF)

BDNF относится к классу нейротрофинов, которые ответственны за повышение выживаемости нейронов и их устойчивости к повреждениям [32]. В ходе развития ЦНС, он участвует в дифференцировке, созревании нейронов и образовании синапсов. Во взрослом организме он выполняет функцию нейропротектора, защищая нервные клетки от ишемии, а также обеспечивает

нормальное функционирование нейронов и их взаимодействие друг с другом. Снижение концентрации BDNF в крови указывает на повреждение нервной ткани [35]. BDNF обнаруживаются не только в нервной ткани, но и в других органах и системах, например, получены данные о значимости этих факторов для развития β -клеток ПЖ [1]. В связи с этим, в дополнение к своему центральному влиянию на ткань головного мозга, BDNF играет роль в энергетическом гомеостазе у людей. Количество данных о роли BDNF в контроле метаболизма, особенно метаболизма глюкозы и резистентности к инсулину, продолжает увеличиваться [32]. Таким образом BDNF может служить маркером, указывающим на повреждение головного мозга при СД [35]. При исследовании когнитивной дисфункции у пациентов с СД 2 типа выявлена связь BDNF с уровнем HbA1c, что подтверждает влияние степени компенсации этого заболевания на развитие и прогрессирование когнитивной дисфункции [4]. Кроме того, при повышении уровня BDNF в плазме крови отмечено улучшение когнитивных показателей при СД [4].

Заключение

Дисфункция ЦНС (в том числе и за счет нарушения работы головного мозга), является тяжелым долгосрочным нарушением при СД 1 и 2 типа, которая приводит к снижению качества жизни пациентов. Максимально раннее распознавание ДЭ на фоне данного заболевания является важным диагностическим шагом, который может минимизировать поражение головного мозга при СД. НСБ можно рассматривать как потенциально значимые маркеры ДЭ при СД 1 и 2 типа. Включение представителей НСБ, таких как: белок S100, ГФКБ, НСЭ, ОБМ и BDNF в диагностический арсенал при СД позволит своевременно диагностировать уровни повреждения головного мозга при СД, как в детском, так и во взрослом возрасте. Оценка выраженности ДЭ при помощи маркеров НСБ, может служить основанием для подключения дополнительной церебропротекторной терапии, с целью уменьшения дисфункции ЦНС на фоне течения СД.

Литература (references)

1. Алиджанова Д.А., Маджидова Я.Н., Абдуллаева Н.Н. Вариабельность нейробиохимических маркеров при формировании неврологических нарушений у детей с сахарным диабетом // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2021. – № 3. – С. 61-65. [Alidzhanova D.A., Majidova Ya.N., Abdullayeva N.N. *Zhurnal teoreticheskoy i klinicheskoy meditsiny*. Journal of Theoretical and Clinical Medicine. – 2021. – N 3. – P. 61-65. (in Russian)]
2. Быков Ю.В. Оксидативный стресс и диабетическая энцефалопатия: патофизиологические механизмы. Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 6-2. – С. 39. [Bykov Yu.V. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. Modern problems of science and education. 2022. – N 6-2. – P. 39. (in Russian)]
3. Быков Ю.В., Углова Т.А. Аутоантитела к белку S-100B как предиктор тяжести течения сахарного диабета 1 типа у детей // Медицинский Вестник Северного Кавказа. – 2022. – № 1. – С. 31-33. [Bykov Yu.V., Uglova T.A. *Meditsinskij Vestnik Severnogo Kavkaza*. Medical Bulletin of the North Caucasus. – 2022. – N1. – P. 31-33. (in Russian)]
4. Гацких И.В., Веселова О.Ф., Петрова М.М. Роль мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в диагностике когнитивной дисфункции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // В мире научных открытий. – 2016. – №1(73). – С. 10-23. [Gatskikh I.V., Veselova O.F., Petrova M.M. *V mire nauchnykh otkrytij*. In the world of scientific discoveries. – 2016. – N(73). – P. 10-23. (in Russian)]
5. Демяненко А.Н., Агеев А.В., Безрученкова А.В., Иголкина М.В. Впервые выявленный сахарный диабет 1 типа у детей и подростков в условиях неблагоприятной эпидемиологической ситуации, вызванной дельта-штаммом COVID-19 // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2022. – №1. – С. 61-67. [Demyanenko A.N., Ageev A.V., Bezruchenkova A.V., Igolkina M.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2022. – N1. – P. 61-67. (in Russian)]
6. Кирьянова В.В., Ворохобина Н.В., Махрамов З.Х., Турсунов Р.А. Динамика качества жизни больных сахарным диабетом 2 типа при использовании биорезонансной терапии // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2017. – №2. – С. 61-67. [Kiryanova V.V., Vorokhobina N.V., Makhramov Z.H., Tursunov R.A. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2017. – N2. – P. 61-67. (in Russian)]
7. Маркелова Е.В., Зенина А.А., Кадыров Р.В. Нейропептиды как маркеры повреждения головного мозга. Современные проблемы науки и образования. – 2018. – №5. – С. 206. [Markelova E.V., Zenina A.A.,

- Kadyrov R.V. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. Modern problems of science and education. – 2018. – N5. – P. 206. (in Russian)]
8. Новоселова М.В., Самойлова Ю.Г., Жукова Н.Г., Латыпова А.В. Роль нейроспецифических белков в развитии когнитивных дисфункций у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа. Бюллетень сибирской медицины. – 2014. – №2. – С. 21-30. [Novoselova M.V., Samoilova Yu.G., Zhukova N.G., Latypova A.V. *Byulleten' sibirskoj meditsiny*. Bulletin of Siberian Medicine. – 2014. – N2. – P. 21-30. (in Russian)]
 9. Самойлова Ю.Г., Новоселова М.В., Жукова Н.Г., Тонких О.С. Анализ роли нейроспецифических белков в диагностике когнитивной дисфункции у пациентов с сахарным диабетом. Сахарный диабет. – 2014. – №2. – С. 83-90. [Samo]lova Yu.G., Novoselova M.V., Zhukova N.G., Tonkikh O.S. *Sakharnyj diabet*. Diabetes mellitus. – 2014. – N2. – P. 83-90. (in Russian)]
 10. Самойлова Ю.Г., Новоселова М.В., Костюнина А.К. и др. Предикторы развития энцефалопатии у пациентов с сахарным диабетом. Проблемы эндокринологии. – 2013. – №5. – С. 67-71. [Samo]lova YU.G., Novoselova M.V., Kostyunina A.K. i dr. *Problemy ehndokrinologii*. Problems of endocrinology. – 2013. – N5. – P. 67-71. (in Russian)]
 11. Самойлова Ю.Г., Семке В.Я., Белокрылова М.Ф. и др. Влияние психологических факторов на достижение компенсации сахарного диабета 1-го типа в детском и подростковом возрастах. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2010. – №1. – С. 35-40. [Samo]lova YU.G., Semke VY.A., Belokrylova M.F. i dr. *Sibirskij vestnik psikiatrii i narkologii*. Siberian Bulletin of Psychiatry and Narcology. – 2010. – N1. – P. 35-40. (in Russian)]
 12. Скрипченко Н.В., Широкова А.С. Нейроспецифическая енолаза и белок S100 – биомаркеры повреждения головного мозга. Состояние вопроса и клиническое применение // Нейрохирургия и неврология детского возраста. – 2016. – №4(50). – С. 16-25. [Skrpichenko N.V., SHirokova A.S. *Nejrokhirurgiya i nevrologiya detskogo vozrasta*. Neurosurgery and neurology of childhood. – 2016. – N4(50). – P. 16-25. (in Russian)]
 13. Урманова Ю.М., Холиков А.Ю. Урманова Ю.М., Холиков А.Ю. Изменения нервной системы у больных с сахарным диабетом 2 типа с нейропатией и прогностическая значимость нейромаркеров повреждений головного мозга. Обзор литературы. Евразийский союз ученых. Серия: медицинские, биологические и химические науки. – 2021. – № 8(89). – С. 3-8. [Urmanova YU.M., KHolikov A.YU. Urmanova YU.M., KHolikov A.YU. *EvrAzijskij soyuz uchenykh. Seriya: meditsinskie, biologicheskie i khimicheskie nauki*. Eurasian Union of Scientists. Series: Medical, biological and chemical sciences. – 2021. – N 8(89). – P. 3-8. (in Russian)]
 14. Чехонин В.П., Гурина О.И., Дмитриева Т.Б. Моно-клональные антитела к нейронспецифическим белкам. Москва. – 2007. – 341 с. [SHekhonin V.P., Gurina O.I., Dmitrieva T.B. *Mono-klonal'nye antitela k nejronspetsificheskim belkam*. Monoclonal antibodies to neurospecific proteins. Moscow. – 2007. – 341 p. (in Russian)]
 15. Ярец Ю.И., Малков А.Б. Нейроспецифические белки крови в диагностике доклинических форм диабетической дистальной полиневропатии // Проблемы здоровья и экологии. – 2018. – № 2 (56). – С. 60-66. [Yarets YU.I., Malkov A.B. *Problemy zdorov'ya i ehkologii*. Health and environmental issues. – 2018. – N2(56). – P. 60-66. (in Russian)]
 16. Ayala-Guerrero L., García-delaTorre P., Sánchez-García S., Guzmán-Ramos K. Serum Levels of Glial Fibrillary Acidic Protein Association with Cognitive Impairment and Type 2 Diabetes // Archives of Medical Research. – 2022. – V.53, N5. – P. 501-507.
 17. Baydas G., Nedzvetskii V.S., Tuzcu M et al. Increase of glial fibrillary acidic protein and S-100B in hippocampus and cortex of diabetic rats: effects of vitamin E // European Journal Pharmacology. – 2003. – V. 462, N1-3. – P. 67-71.
 18. Galiano M.R., Andrieux A., Deloulme J.C et al. Myelin basic protein functions as a microtubule stabilizing protein in differentiated oligodendrocytes // Journal of Neuroscience Research. – 2006. – V. 84, N3. – P. 534-41.
 19. Goncalves C.A., Leite M.C., Nardin P. Biological and methodological features of the measurement of S100B, a putative marker of brain injury // Clinical Biochemistry. – 2008. – V.41. – P. 755–763.
 20. Hafner A., Glavan G., Obermajer N. et al. Neuroprotective role of γ -enolase in microglia in a mouse model of Alzheimer's disease is regulated by cathepsin X // Aging Cell. – 2013. – V.12, N4. – P. 604–614.
 21. Hamed S., Metwalley K.A., Farghaly H.S., Sherief T. Serum Levels of Neuron-Specific Enolase in Children With Diabetic Ketoacidosis // Journal Child Neurology. – 2017. – V. 32, N5. – P. 475-481.
 22. Kasuga M. Insulin resistance and pancreatic beta cell failure // Journal of Clinical Investigation. – 2006. – V. 116. – P. 1756–1760.
 23. Kawata K., Liu C.Y., Merkel S.F. et al. Blood biomarkers for brain injury: What are we measuring? // Neuroscience and Biobehavioral Reviews. – 2016. – V.68. – P. 460-473.
 24. Kaya C., Ataş A., Aksoy N. Evaluation of Pre-Treatment and Post-Treatment S100B, Oxidant and Antioxidant Capacity in Children with Diabetic Ketoacidosis // Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology. – 2015. – V.7. – P. 109-113.
 25. Li J., Zhang H., Xie M. et al. NSE, a Potential Biomarker, Is Closely Connected to Diabetic Peripheral Neuropathy // Diabetes Care. – 2013. – V.36, N11. – P. 3405-3410.

26. Lotosh H.G., Savel'eva E.K., Selishcheva A.A., Savel'ev S.V. Autoantibodies to neuron-specific proteins S100, GFAP, MBP and NGF in the serum of rats with streptozotocin-induced diabetes // *Bulletin of experimental biology and medicine*. – 2013. – V. 155, N1. – P. 48-51.
27. McIntyre E.A., Abraha H.D., Perros P., Sherwood R.A. Serum S-100beta protein is a potential biochemical marker for cerebral oedema complicating severe diabetic ketoacidosis // *Diabet Medicine*. – 2000. – V.17. – P. 807-809.
28. Nam S.M., Kwon H.J., Kim W. et al. Changes of myelin basic protein in the hippocampus of an animal model of type 2 diabetes // *Laboratory Animal Research*. – 2018. – V.34, N4. P. – 176-184.
29. Nett S.T., Noble J.A., Levin D.L. et al. Biomarkers and genetics of brain injury risk in diabetic ketoacidosis: a pilot study // *Journal Pediatric Intensive Care*. – 2014. – P.3.
30. Pang Z., Kushiya A., Sun J. et al. Glial fibrillary acidic protein (GFAP) is a novel biomarker for the prediction of autoimmune diabetes // *FASEB Journal*. – 2017. – V.31, N9. – P. 4053-4063.
31. Pesaresi M., Giatti S., Calabrese D et al. Dihydroprogesterone increases the gene expression of myelin basic protein in spinal cord of diabetic rats // *Journal of Molecular Neuroscience*. – 2010. – V.42, N2. – P. 135-139.
32. Rozanska O., Uruska A., Zozulinska-Ziolkiewicz D. Brain-Derived Neurotrophic Factor and Diabetes // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – V.21, N3. – P. 841.
33. Sandhu H.S., Butt A.N., Powrie J., Swaminathan R. Measurement of circulating neuron-specific enolase mRNA in diabetes mellitus // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2008. – V.1137. – P. 258-263.
34. Schroeter M.L., Abdul-Khaliq H., Krebs M. et al. Serum markers support disease-specific glial pathology in major depression // *Journal of Affective Disorders*. – 2008. – V.111. – P. 271-280.
35. Stepanova T.V., Popyhova E.B., Ivanov A.N. Laboratory indicators of diabetic polyneuropathy // *Medical Academic Journal*. – 2019. – N9. – P. 112-114.
36. Wąsik N., Sokół B., Hołysz M et al. Serum myelin basic protein as a marker of brain injury in aneurysmal subarachnoid haemorrhage // *Acta Neurochirurgica (Wien)*. – 2020. – V.162, N3. – P. 545-552.
37. Yu Z.W., Liu R., Li X. et al. High Serum Neuron-Specific Enolase Level Is Associated with Mild Cognitive Impairment in Patients with Diabetic Retinopathy // *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*. – 2020. – V.13. – P. 1359-1365.

Информация об авторах

Быков Юрий Витальевич – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии с курсом ДПО Ставропольского государственного медицинского университета. E-mail: yubykov@gmail.com

Батурин Владимир Александрович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии с курсом ДПО Ставропольского государственного медицинского университета. E-mail: prof.baturin@gmail.com

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 16.10.2023

Принята к печати 15.12.2023