

УДК 616.379-008.64.06:616.831-092

DOI: 10.34215/1609-1175-2023-3-15-19



Дисфункция глутаматергической системы в патофизиологии диабетической энцефалопатии

Ю.В. Быков^{1,2}, В.А. Батури¹¹Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия²Городская детская клиническая больница им. Г.К. Филиппского» Ставрополь, Россия

Нарушение глутаматергической системы занимает ведущее место в патофизиологии церебральной недостаточности на фоне сахарного диабета (СД). Глутамат как основной возбуждающий нейротрансмиттер участвует в механизмах синаптической пластичности, памяти и обучения. Активация глутаматергической системы при СД связана с эксайтотоксичностью, дегенерацией и гибелью нейронов. Эксайтотоксичность является триггером развития эндоплазматического ретикула, митохондриальной дисфункции и оксидативного стресса, которые считаются ведущими факторами диабетической энцефалопатии (ДЭ). Оксидативный стресс вызывает повреждение клеточных белков, липидов и нуклеиновых кислот, что приводит к гибели нейронов. Патофизиологическая связь между активацией глутаматергической системы, процессами эксайтотоксичности и формированием ДЭ доказана во многих доклинических и клинических исследованиях. Показана корреляция между высокими уровнями глутамата и снижением когнитивной функции, которая усиливается по ходу прогрессирования заболевания. Диагностика и последующая терапия дисфункции глутаматергической системы на фоне СД может иметь большое практическое значение для минимизации клинических проявлений ДЭ.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая энцефалопатия, глутаматергическая система, глутамин, эксайтотоксичность

Поступила в редакцию: 31.01.23. Получена после доработки: 16.05.23. Принята к публикации: 30.05.23

Для цитирования: Быков Ю.В., Батури В.А. Дисфункция глутаматергической системы в патофизиологии диабетической энцефалопатии. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2023;3:15–19. doi: 10.34215/1609-1175-2023-3-15-19

Для корреспонденции: Быков Юрий Витальевич – канд. мед. наук, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ПДО Ставропольского государственного медицинского университета (355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310); ORCID: 0000-0003-4705-3823; тел.: +7 (962) 443-04-92; e-mail: yubykov@gmail.com

Glutamatergic system dysfunction in the pathophysiology of diabetic encephalopathy

Yu.V. Bykov^{1,2}, V.A. Baturin¹¹Stavropol State Medical University, Russia; ²City Children's Clinical Hospital named after G.K. Filippovsky, Stavropol

Diabetes mellitus (DM) is a highly prevalent endocrine disease with a high risk of chronic complications. Damage to the central nervous system (CNS) is considered a serious DM complication. Diabetic encephalopathy (DE) is a specific CNS dysfunction that is characterized by impaired functioning of the brain. The root cause of DE may lie in a disrupted synthesis of various neurotransmitters. Impaired operation of the glutamatergic system is the key component of the pathophysiological mechanism responsible for the development of cerebral insufficiency in the setting of DM. Glutamine (Gln) is the main excitatory neurotransmitter of the CNS, which is involved in the processes of synaptic plasticity, learning and memory. Under physiological conditions, Gln concentrations must be kept at a minimum to ensure optimal operation of the brain. The activation of the glutamatergic system observed in DM is associated with neurotoxicity, leading to degeneration and death of neuronal cells. Excitotoxicity triggers the endoplasmic reticulum stress response, causes mitochondrial dysfunction and elevates oxidative stress. These are the three key pathophysiological mechanisms thought to underlie the development of DE. Oxidative stress is the most thoroughly studied of the pathological processes leading to DE, and is associated with damage to intracellular proteins, lipids and nucleic acids, resulting in the loss of neurons. Numerous preclinical and clinical studies have demonstrated the presence of a pathophysiological link between the activation of the glutamatergic system, excitotoxic mechanisms, and the development of DE. High levels of Gln were shown to correlate with deterioration of cognition, which intensifies with the course of the disease. Diagnosis and subsequent treatment of glutamatergic system dysfunction in patients with DM can be an important practical contribution to the minimization of clinical DE manifestations.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic encephalopathy, glutamatergic system, glutamine, excitotoxicity

Received 31 January 2023; Revised 16 May 2023; Accepted 30 May 2023

For citation: Bykov Yu.V., Baturin V.A. Glutamatergic system dysfunction in the pathophysiology of diabetic encephalopathy. *Pacific Medical Journal*. 2023;3:15–19. doi: 10.34215/1609-1175-2023-3-15-19

Corresponding author: Yuri V. Bykov, Cand. Sci. (Med.), Assistant of Dept. of anesthesiology and intensive care with postgraduate course of Stavropol State Medical University (310 Mira str., Stavropol 355017, Russia); ORCID: 0000-0003-4705-3823; tel. +7 (962) 443-04-92; e-mail: yubykov@gmail.com

Сахарный диабет (СД) – хроническое эндокринное заболевание с высокими показателями заболеваемости и смертности [1, 2]. Развитие СД сопровождается сосудистой дисфункцией и хроническим

поражением центральной нервной системы (ЦНС) [2, 3]. Диагностика и терапевтические подходы при нарушении ЦНС на фоне СД, являются актуальными направлениями современной эндокринологии, особенно среди пациентов с СД 1-го типа (дети и подростки), где данные вопросы еще далеки от полного понимания [3].

Прогрессирование СД и развитие диабетической энцефалопатии (ДЭ) ведет к выраженным структурным и функциональным изменениям головного мозга, включая атрофию коры, потерю целостности белого вещества, нарушение гематоэнцефалического барьера, дисфункции нейронных связей и изменению метаболизма [4–7]. По этой причине ДЭ рассматривается как одно из наиболее тяжелых микрососудистых хронических осложнений СД, вызывающее резкое снижение качества жизни пациентов [8]. Когнитивные и поведенческие нарушения являются наиболее частыми клиническими проявлениями ДЭ [2, 8]. Пациенты с СД демонстрируют дефицит вербального обучения и кратковременной памяти, зрительного внимания, исполнительной функции и скорости психомоторных реакций [9]. Известно, что СД 2-го типа связан с ускоренным «когнитивным старением» и многократным увеличением риска развития деменции [10]. У пациентов с СД 1-го типа отмечается когнитивный дефицит в детском и подростковом возрасте по сравнению со здоровыми сверстниками, особенно в отношении снижения функции памяти и обучения [11].

К основным патофизиологическим механизмам ДЭ относят нарушение регуляции гомеостаза глюкозы, повышение уровня глюкокортикоидов, нейровоспаление, нарушение нейротрансмиссии, оксидативный стресс, апоптоз и митохондриальную дисфункцию [2, 9, 12, 13]. Современные исследования показывают, что церебральная недостаточность при СД связана со значительной дисфункцией глутаматергической нейротрансмиссии [14–17].

В настоящем обзоре проведен критический анализ патофизиологических механизмов формирования ДЭ на фоне дисфункции глутаматергической системы.

Глутамат: физиология и основные функции

Глутамат – алифатическая двухосновная аминокислота, основной возбуждающий нейротрансмиттер в ЦНС [18, 19]. Его импульсная активность связана с действием на синаптические рецепторы и ионные каналы [20]. Известно, что в ЦНС клиренс внеклеточного глутамата осуществляется с помощью специальных транспортеров в мембранах астроглиальных и нейронных клеток [21]. Поскольку глутамат не проникает через гематоэнцефалический барьер, он синтезируется из углеродных фрагментов, которые прямо или косвенно обеспечиваются глюкозой, поступающей в мозг [22]. Содержание глутамата регулируется в процессе глутаминового цикла, где избыток медиатора, накапливающийся после возбуждения, поглощается астроцитами [23]. В норме глутамат поступает в синаптическую щель, взаимодействует с ионотропными

и метаботропными рецепторами и удаляется путем обратного захвата астроцитами [24]. В последних глутамат превращается в глутамин, который переносится обратно в нейроны и снова превращается в медиаторный глутамат [19, 24]. В условиях нормы этот пул контролируется гомеостатическим механизмом, чтобы избежать чрезмерной активности глутаматных рецепторов, эксайтотоксичности и гибели нейронов [19, 21, 24, 25].

Рецепторы глутамата включают более 20 подтипов и подразделяются на две основные категории: ионотропные и метаботропные [19, 24]. К ионотропным подтипам относятся рецепторы N-метил-D-аспартата (NMDA), α -амино-3-гидрокси-5-метилизоксазол-4-пропионата (AMPA) и каиновой кислоты (KA) [26, 27]. Недавно NMDA рецепторы были обнаружены в β -клетках поджелудочной железы, а также в тканях почек, легких и урогенитального тракта [24].

Клеточный гомеостаз ГТ необходим для нормальной работы головного мозга [17]. Глутаматергическая нейротрансмиссия играет критическую роль в корковой синаптической пластичности, процессах обучения и памяти [9, 23]. В нормальных физиологических условиях глутамат играет важную роль в формировании дендритов и синапсов [23].

Рециркуляция глутамата связывает клеточный гомеостаз с энергетическим метаболизмом (в первую очередь глюкозы) и выработкой инсулина [17, 28]. Глутамин и глутамат в физиологических концентрациях усиливают секрецию инсулина [29]. Показано, что β -клетки поджелудочной железы потребляют значительное количество глутамата, используя его в синтезе белка, пиримидина и пурина, а также в антиоксидантных протективных реакциях [29].

Эксайтотоксичность в патофизиологии диабетической энцефалопатии

Важным, но все еще малоизученным аспектом развития многих нейродегенеративных заболеваний, является процесс эксайтотоксичности, который характеризуется как чрезмерная активация глутаматергических связей, ведущая к дегенерации и гибели нейронов [30]. Гибель нейронов от эксайтотоксичности является критическим процессом в патофизиологии инсульта, черепно-мозговой травмы, эпилепсии, болезни Альцгеймера и Паркинсона, рассеянном склерозе, а также при различных формах энцефалопатии [31, 32]. Патологическое накопление глутамата в ткани мозга превращает аминокислоту в мощный нейротоксин [23]. Частично это происходит вследствие хронической активации глутаматергических рецепторов, увеличения поступления кальция в нейроны и формирования эксайтотоксичности. Считается, что нейротоксичность глутамата в первую очередь опосредована через активацию NMDA рецепторов [33–36].

Эксайтотоксический каскад при ДЭ начинается с выраженного нарушения окислительного метаболизма, что приводит к ишемии и деполяризации нейронов. Этот процесс отключает насосы обратного

захвата нейротрансмиттеров и активизирует анаэробный метаболизм [37]. Глутамат экстраинаптически стимулирует открытие каналов NMDA рецепторов, что приводит к избыточному поступлению в нейроны ионов кальция и натрия [38, 39]. Эти события вызывают увеличение синтеза оксида азота и токсичных свободных радикалов [37, 38]. Этот окислительный и нитрозативный стресс на фоне дисфункции мембран эндоплазматического ретикула и митохондрий рассматривается как ведущий патофизиологический механизм формирования нейродегенерации и когнитивных расстройств при ДЭ [31, 40]. Окислительный стресс также формируется посредством активации специфических биохимических каскадов апоптоза и нейровоспаления: NF- κ B, p38/MAPK, AGE/RAGE [40].

Среди всех этих механизмов окислительное повреждение белков, по-видимому, наиболее тесно связано с клеточной дисфункцией, лежащей в основе ДЭ [40]. Также показано, что эксайтотоксическая продукция активных форм кислорода повышает активность протеинкиназы C, что может способствовать гибели нейронов на фоне ДЭ [31].

Доклинические и клинические исследования дисфункции глутаматергической системы при диабетической энцефалопатии

Доклинические исследования на экспериментальных животных показывают, что дисбаланс глутаматергических рецепторов на фоне СД способствует дефициту когнитивных функций и памяти, что может иметь огромное клиническое значение для терапевтического лечения ДЭ [39]. На моделях СД установлено, что дефицит рецепторов глутамата на фоне активации глутаматергической системы связан с повышенной восприимчивостью к острым повреждениям коры головного мозга [21]. На животных с СД показано, что нарушения долговременной синаптической потенциации могут лежать в основе ДЭ и происходят на фоне аномальной реорганизации глутаматных рецепторных комплексов [27]. По другим данным, лечение инсулином восстанавливает функцию AMPA-рецепторов в гиппокампе крыс с СД и снижает проявления когнитивных нарушений [41].

Если говорить о результатах клинических исследований, то такие работы были проведены в основном среди пациентов с СД 1-го типа в детском и подростковом возрасте. Например, исследования с использованием НМР-спектроскопии показали, что изменение уровня глутамата в мозге пациентов с СД 1-го типа может играть ведущую роль в потере функции нейронов при данном заболевании [16]. Обнаружены более высокие уровни церебрального глутамата у пациентов с СД 1-го типа по сравнению со здоровыми добровольцами на этапе терапевтической ремиссии, что сопровождалось достоверными мнестическими нарушениями [42]. Концентрация мозгового глутамата также увеличена у пациентов с СД 1-го типа на фоне диабетического кетоацидоза (ДКА) [43, 44]. У пациентов с СД 1-го типа на фоне активизации глутаматергической

системы наблюдаются характерные клинические проявления ДЭ: увеличение времени реакции при выполнении математических задач (когнитивная недостаточность) и усиление депрессивных симптомов [24, 45]. Диагностируемое повышение аутоантител (ААТ) к NMDA рецепторам у пациентов с СД 1-го типа может говорить о том, что при СД в детском возрасте происходит нарастание активности глутаматергической системы [46]. Обнаруженные высокие показатели ААТ к NMDA рецепторам у пациентов с СД 1-го типа на этапе ДКА могут свидетельствовать о повреждении нейронов в результате процессов эксайтотоксичности за счет гиперстимуляции глутаматергической системы на стадии декомпенсации заболевания, что в дальнейшем приводит к выраженному когнитивному дефициту [47].

Заключение

ДЭ является тяжелым и недостаточно изученным хроническим осложнением СД. Дисфункция глутаматергической системы может рассматриваться в качестве одного из патофизиологических механизмов формирования ДЭ при данной эндокринопатии. Высокие концентрации глутамата на фоне процессов эксайтотоксичности могут служить специфическим маркером церебральной недостаточности при СД 1-го и 2-го типа. Своевременная диагностика активации глутаматергической системы на фоне СД может предотвратить или минимизировать проявления ДЭ, что улучшит качество жизни данного контингента пациентов. Включение в терапевтический арсенал антагонистов глутаматергических рецепторов позволит повысить эффективность лечения ДЭ при СД.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: данное исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов:

Сбор и анализ информации – БЮВ

Написание текста – БЮВ

Обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания – БЮВ, БАВ

Редактирование – БЮВ, БАВ

Окончательное утверждение для публикации рукописи – БЮВ, БАВ

Литература / References

1. Zhao X, Han Q, Gang X, Wang G. Altered brain metabolites in patients with diabetes mellitus and related complications – evidence from 1H MRS study. *Biosci Rep.* 2018;38(5):20180660. doi: 10.1042/BSR20180660
2. Nagayach A, Patro N, Patro I. Experimentally induced diabetes causes glial activation, glutamate toxicity and cellular damage leading to changes in motor function. *Front Cell Neurosci.* 2014;8:355. doi: 10.3389/fncel.2014.00355
3. Быков Ю. В. Сахарный диабет I типа в педиатрической практике и поражения центральной нервной системы. *Таврический медико-биологический вестник.* 2020;4(23):91–8. [Bykov YuV. Type I diabetes mellitus in pediatric practice and

- damage of the central nervous system. *Tauride medico-biological Bulletin*. 2020;4 (23):91–8 (In Russ.). doi: 10.37279/2070-8092-2020-23-4-91-97
4. Duarte J.M. Metabolism in the diabetic brain: neurochemical profiling by 1H magnetic resonance spectroscopy. *J Diabetes Metab Disord*. 2016;3:11. doi: 10.24966/DMD-201X/100011
 5. Moheet A, Mangia S, Seaquist ER. Impact of diabetes on cognitive function and brain structure. *Ann N Y Acad Sci*. 2015;1353(1):60–71. doi: 10.1111/nyas.12807
 6. Roberts RO, Knopman DS, Cha RH, Mielke MM, Pankratz VS, Boeve BF, Kantarci K, Geda YE, Jack Jr CR, Petersen RC, Lowe VJ. Diabetes and elevated hemoglobin A1c levels are associated with brain hypometabolism but not amyloid accumulation. *J Nucl Med*. 2014;55:759–64. doi: 10.2967/jnumed.113.132647
 7. Marder TJ, Flores VL, Bolo NR, Hoogenboom WS, Simonson DC, Jacobson AM, Foote SE, Shenton ME, Sperling RA, Musen G. Task-induced brain activity patterns in type 2 diabetes: a potential biomarker for cognitive decline. *Diabetes*. 2014;63:3112–9. doi: 10.2337/db13-1783
 8. Wang C, Li J, Zhao S, Huang L. Diabetic encephalopathy causes the imbalance of neural activities between hippocampal glutamatergic neurons and GABAergic neurons in mice. *Brain Res*. 2020;1742:146863. doi: 10.1016/j.brainres.2020.146863
 9. Fried PJ, Pascual-Leone A, Bolo NR. Diabetes and the link between neuroplasticity and glutamate in the aging human motor cortex. *Clin Neurophysiol*. 2019;130(9):1502–10. doi: 10.1016/j.clinph.2019.04.721
 10. Ravona-Springer R, Luo X, Schmeidler J, Wysocki M, Lesser G, Rapp M, Dahlman K, Grossman H, Haroutunian V, Beeri MS. Diabetes is associated with increased rate of cognitive decline in questionably demented elderly. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010;29:68–74. doi: 10.1159/000265552
 11. Cukierman-Yaffe T. Diabetes, dysglycemia and cognitive dysfunction. *Diabetes Metab Res Rev*. 2014;30(5):341–5. doi: 10.1002/dmrr.2507
 12. Han WN, Hölscher C, Yuan L, Yang W, Wang XH, Wu MN, Qi JS, Liraglutide protects against amyloid- β protein-induced impairment of spatial learning and memory in rats. *Neurobiol Aging*. 2013;2:576–88. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2012.04.009
 13. Gaspar JM, Baptista FI, Macedo MP, Ambrosio AF. Inside the diabetic brain: role of different players involved in cognitive decline. *ACS Chem Neurosci*. 2016;7:131–42. doi: 10.1021/acscchemneuro.5b00240
 14. Xu X, Sun J, Chang X, Wang J, Luo M, Wintergerst KA, Miao L, Cai L. Genetic variants of nuclear factor erythroid-derived 2-like 2 associated with the complications in Han descents with type 2 diabetes mellitus of Northeast China. *J Cell Mol Med*. 2016;20:2078–88. doi: 10.1111/jcmm.12900
 15. Bao Y, Zhao T, Wang X, Qiu Y, Su M, Jia W, Jia W. Metabonomic variations in the drug-treated type 2 diabetes mellitus patients and healthy volunteers. *J Proteome Res*. 2009;8:1623–30. doi: 10.1021/pr800643w
 16. Wiegers EC, Rooijackers HM, van Asten JJ, Tack CJ, Heerschap A, de Galan BE, van der Graaf M. Elevated brain glutamate levels in type 1 diabetes: correlations with glycaemic control and age of disease onset but not with hypoglycaemia awareness status. *Diabetologia*. 2019;62(6):1065–73. doi: 10.1007/s00125-019-4862-9
 17. Andersen JV, Markussen KH, Jakobsen E, Schousboe A, Waagepetersen HS, Rosenborg PA, Aldana BI. Glutamate metabolism and recycling at the excitatory synapse in health and neurodegeneration. *Neuropharmacology*. 2021;196:108719. doi: 10.1016/j.neuropharm.2021.108719
 18. Rae CD. A guide to the metabolic pathways and function of metabolites observed in human brain 1H magnetic resonance spectra. *Neurochem Res*. 2014;39(1):1–36. doi: 10.1007/s11064-013-1199-5
 19. Kruse AO, Bustillo JR. Glutamatergic dysfunction in Schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 2022;12(1):500. doi: 10.1038/s41398-022-02253-w
 20. Rorbach-Dolata A, Piwowar A. Neurometabolic Evidence Supporting the Hypothesis of Increased Incidence of Type 3 Diabetes Mellitus in the 21st Century. *Biomed Res Int*. 2019;2019:1435276. doi: 10.1155/2019/1435276
 21. Davalli AM, Perego C, Folli FB. The potential role of glutamate in the current diabetes epidemic. *Acta Diabetol*. 2012;49(3):167–83. doi: 10.1007/s00592-011-0364-z
 22. Sonnewald U. Glutamate synthesis has to be matched by its degradation – where do all the carbons go? *J Neurochem*. 2014;131:399–406. doi: 10.1111/jnc.12812
 23. Conway ME. Alzheimer's disease: targeting the glutamatergic system. *Biogerontology*. 2020;21(3):257–74. doi: 10.1007/s10522-020-09860-4
 24. Huang XT, Li C, Peng XP, Guo J, Yue SJ, Liu W, Zhao FY, Han JZ, Huang YH, Li Y, Cheng QM, Zhou ZG, Chen C, Feng DD, Luo ZQ. An excessive increase in glutamate contributes to glucose-toxicity in β -cells via activation of pancreatic NMDA receptors in rodent diabetes. *Sci Rep*. 2017;7:44120. doi: 10.1038/srep44120
 25. Zhou Y, Danbolt NC. Glutamate as a neurotransmitter in the healthy brain. *J Neural Transm (Vienna)*. 2014;121:799–817. doi: 10.1007/s00702-014-1180-8
 26. Danysz W, Parsons CG. Alzheimer's disease, β -amyloid, glutamate, NMDA receptors and memantine—searching for the connections. *British Journal of Pharmacology*. 2012;167(2):324–52. doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.02057.x
 27. Yin H, Wang W, Yu W, Li J, Feng N, Wang L, Wang X. Changes in Synaptic Plasticity and Glutamate Receptors in Type 2 Diabetic KK-Ay Mice. *J Alzheimers Dis*. 2017;57(4):1207–20. doi: 10.3233/JAD-160858
 28. Mangia S, Giove F, Dinuzzo M. Metabolic pathways and activity-dependent modulation of glutamate concentration in the human brain. *Neurochem Res*. 2012;37(11):2554–61. doi: 10.1007/s11064-012-0848-4
 29. Han G, Takahashi H, Murao N, Ghenni G, Yokoi N, Hamamoto Y, Asahara SI, Seino Y, Kido Y, Seino S. Glutamate is an essential mediator in glutamine-amplified insulin secretion. *J Diabetes Investig*. 2021;12(6):920–30. doi: 10.1111/jdi.13497
 30. Lau A, Tymianski M. Glutamate receptors, neurotoxicity and neurodegeneration. *Pflügers Archiv – European Journal of Physiology*. 2010;460(2):525–42. doi: 10.1007/s00424-010-0809-1
 31. Pose-Utrilla J, García-Guerra L, Del Puerto A, Martín A, Jurado-Arjona J, De León-Reyes NS, Gamir-Morralla A, Sebastián-Serrano A, García-Gallo M, Kremer L, Fielitz J, Ireson C, JPérez-Álvarez J, Ferrer I. Excitotoxic inactivation of constitutive oxidative stress detoxification pathway in neurons can be rescued by PKD1. *Nat Commun*. 2017;8(1):2275. doi: 10.1038/s41467-017-02322-5
 32. Lewerenz J, Maher P. Chronic glutamate toxicity in neurodegenerative diseases—what is the evidence? *Front Neurosci*. 2015;9:469. doi: 10.3389/fnins.2015.00469
 33. Villoslada P. Neuroprotective therapies for multiple sclerosis and other demyelinating diseases. *Multiple Sclerosis and Demyelinating Disorders*. 2016;1(1):16–20. doi: 10.1186/s40893-016-0004-0
 34. Lau JC, Kroes RA, Moskal JR, Linsenmeier RA. Diabetes changes expression of genes related to glutamate neurotransmission and transport in the Long-Evans rat retina. *Mol Vis*. 2013;19:1538–53.
 35. Papouin T, Ladépêche L, Ruel J, Sacchi S, Labasque M, Hanini M, Groc L, Pollegioni L, Mothet JP, Oliet SH. Synaptic and extrasynaptic NMDA receptors are gated by different endogenous coagonists. *Cell*. 2012;150:633–46. doi: 10.1016/j.cell.2012.06.029
 36. Dong XX, Wang Y, Qin ZH. Molecular mechanisms of excitotoxicity and their relevance to pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2009;30(4):379–87. doi: 10.1038/aps.2009.24
 37. Burd I, Welling J, Kannan G, Johnston MV. Excitotoxicity as a Common Mechanism for Fetal Neuronal Injury with Hypoxia and Intrauterine Inflammation. *Adv Pharmacol*. 2016;76:85–101. doi: 10.1016/bs.apha.2016.02.003

38. Ola MS, Nawaz MI, Khan HA, Alhomida AS. Neurodegeneration and neuroprotection in diabetic retinopathy. *Int J Mol Sci*. 2013;14(2):2559–72. doi: 10.3390/ijms14022559
39. Joseph A, Antony S, Paulose CS. Increased glutamate receptor gene expression in the cerebral cortex of insulin induced hypoglycemic and streptozotocin-induced diabetic rats. *Neuroscience*. 2008;156(2):298–304. doi: 10.1016/j.neuroscience.2008.07.022
40. Soares E, Nunes S, Reis F, Pereira F. Diabetic encephalopathy: the role of oxidative stress and inflammation in type 2 diabetes. *International Journal of Interferon*. 2012;4(1):75–85. doi: 10.2147/IJICMR.S29322
41. Viswaprakash N, Vaithianathan T, Viswaprakash A, Judd R, Parameshwaran K, Suppiramaniam V. Insulin treatment restores glutamate (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) receptor function in the hippocampus of diabetic rats. *J Neurosci Res*. 2015;93(9):1442–50. doi: 10.1002/jnr.23589
42. van de Ven KC, Tack CJ, Heerschap A, van der Graaf M, de Galan BE. Patients with type 1 diabetes exhibit altered cerebral metabolism during hypoglycemia. *J Clin Invest*. 2013;123:623–9. doi: 10.1172/JCI62742
43. Wiegers EC, Rooijackers HM, Tack CJ, Philips BW, Heerschap A, van der Graaf M, de Galan BE. Effect of lactate administration on brain lactate levels during hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2019;39(10):1974–82. doi: 10.1177/0271678X18775884
44. Wiegers EC, Rooijackers HM, Tack CJ, Heerschap A, de Galan BE, van der Graaf M. Brain lactate concentration falls in response to hypoglycemia in patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycemia. *Diabetes*. 2016;65(6):1601–5. doi: 10.2337/db16-0068
45. Bolo NR, Jacobson AM, Musen G, Keshavan MS, Simonson DC. Acute Hyperglycemia Increases Brain Pregenuel Anterior Cingulate Cortex Glutamate Concentrations in Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2020;69(7):1528–39. doi: 10.2337/db19-0936
46. Быков Ю.В., Батурин В.А. Определение уровней аутоантител к нейрорецепторам у детей больных сахарным диабетом 1-го типа. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2022;66(4):61–6. [Bykov YuV, Baturin VA. Determination of levels of autoantibodies to neuroreceptors in children with type 1 diabetes mellitus. *Pathological Physiology and Experimental Therapy*. 2022;66(4):61–6 (In Russ.)]. doi: 10.25557/0031-2991.2022.04.61-66
47. Быков Ю.В., Батурин В.А., Волков Е.В. Уровень аутоантител к дофаминовым и NMDA рецепторам у детей в зависимости от степени тяжести диабетического кетоацидоза. *Забайкальский медицинский вестник*. 2022;3:18–26. [Bykov YuV, Baturin VA, Volkov EV. The level of autoantibodies to dopamine and NMDA receptors in children depending on the severity of diabetic ketoacidosis. *The Transbaikalian Medical Bulletin*. 2022;3:18–26 (In Russ.)]. doi: 10.52485/19986173_2022_3_18