

Таупатия и когнитивные нарушения при экспериментальном сахарном диабете

© М.В. Матвеева, Ю.Г. Самойлова, Н.Г. Жукова, О.А. Олейник, М.А. Ротканк

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск

На сегодняшний день сахарный диабет (СД) является наиболее распространенной патологией нарушения обмена веществ, которая проявляется гипергликемией и приводит к сосудистым и когнитивным нарушениям. Механизмы формирования когнитивной дисфункции у пациентов с СД в значительной мере остаются неясными, что усложняет поиски эффективных стратегий предотвращения и лечения деменции. В последнее время учеными обсуждаются вопросы связи СД и болезни Альцгеймера (БА), а именно риски и факторы, запускающие каскад патологических реакций. С одной стороны, пациенты с СД показывают повышенный риск развития БА. Точно так же у пациентов с БА выявляются нарушения функции инсулина и метаболизма глюкозы. Обе эти нозологии имеют общие патофизиологические и биохимические основы, такие как оксидативный стресс, формирование конечных продуктов гликирования, дисрегуляция метаболизма глюкозы, изменение сигнальных путей инсулина. Также известно, что ассоциированный с микротрубочками тау-белок выступает в роли одного из этиологических механизмов развития БА. Приведен обзор основных отечественных и зарубежных данных анализа связи тау-белка и развития когнитивных нарушений при экспериментальном СД.

Ключевые слова: сахарный диабет; когнитивные нарушения; тау-белок; болезнь Альцгеймера

Tauopathy and cognitive impairment in experimental diabetes mellitus

© Mariia V. Matveeva, Yulia G. Samoilova, Natalia G. Zhukova, Oksana A. Oleynik, Maria A. Rotkank

²Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Currently, diabetes mellitus (DM) is the most common metabolic disorder, which is manifested by hyperglycemia and leads to vascular and cognitive impairment. Mechanisms of cognitive dysfunction in patients with DM remain highly unclear, thus complicating the search for effective strategies for the prevention and treatment of dementia. Recently, scientists have discussed the issues regarding the relationship between DM and Alzheimer's disease (AD), such as risk factors that trigger the cascade of pathological reactions. Patients with DM show an increased risk of developing AD. Similarly, patients with AD have been shown to have impaired insulin and glucose metabolism. Both these diseases have common nosology, pathology and biochemical basics, including oxidative stress, formation of advanced glycation end products, dysregulation of glucose metabolism and altered insulin signaling pathways. The microtubule-associated tau protein is involved in one of the causative mechanisms underlying the development of AD. We provide an overview of the major domestic and foreign data analyses regarding tau protein and the development of cognitive disorders in experimental DM.

Keywords: diabetes mellitus type 1; cognitive impairment; tau protein; Alzheimer's disease

Таупатии и когнитивные нарушения

Тау-протеин, ассоциированный с микротрубочками центральной нервной системы (ЦНС), представляет собой белок цитоскелета, регулирующий развитие нейронов и способствующий сборке и стабильности микротрубочек, которые являются важными для транспорта везикул в ЦНС. В человеческом мозге семейство тау-белков представлено шестью изоформами в диапазоне от 352 до 441 аминокислот, полученных из одного гена путем альтернативного сплайсинга [1]. Амино-концевой остаток тау-протеина (или «область проекции» микротрубочек) взаимодействует с плазматической мембраной. Карбоксиконцевая область характеризуется наличием 3 или 4 повторов, которые обеспечивают свойства тау-белков для стабилизации микро-

трубочек, способствуют их полимеризации. Эти функции негативно регулируются с помощью фосфорилирования в нескольких местах (и вокруг) связывающего домена микротрубочек. Этот процесс может проходить с участием нескольких киназ [2, 3]. Почти 20% от тау-белка фосфорилируется в физиологических условиях [4]. Внутриклеточные агрегаты избыточно гиперфосфорилированного тау-белка характеризуют группу нейродегенеративных заболеваний под названием «таупатии» [5, 6, 7]. Все таупатии делятся на спорадические нейродегенеративные заболевания (прогрессирующий надъядерный паралич, мультисистемная атрофия, деменция с тельцами Леви, болезнь Альцгеймера (БА) и др.) и ирритативные (болезнь Гентингтона, Вильсона-Коновалова, Фара и др.) [8].

Патогенез таупатий включает накопление тау-белка в головном мозге и прогрессирующее нарушение ра-

боты синапсов, сопровождаясь снижением когнитивных функций [9, 10, 11]. Токсичность тау-протеина связана с ацетилированием двух лизинов (K274 и K281), которые блокируют долговременные потенциалы в синапсах гиппокампа и приводят к нарушению памяти [12]. Кроме того, ацетилированный тау-белок может ингибировать активность постсинаптических рецепторов глутамата, ассоциированных с нейропластичностью, которая представляет собой постоянный процесс ремоделирования и построения новых нейрональных связей, лежит в основе памяти, внимания и приобретения новых навыков [13]. Также у тау-трансгенных мышей было выявлено снижение возбудимости гиппокампа, способствующее когнитивной дисфункции, наблюдаемой при таупатиях [14]. При исследовании мышей тау-Р301L (модель изучения параметров обучения и памяти в молодом возрасте) было обнаружено, что сам тау-протеин играет положительную роль в развитии когнитивных функций, но при этом его последующее гиперфосфорилирование имеет решающее значение в развитии когнитивных нарушений [15].

Одним из основных ферментов, участвующих в гиперфосфорилировании тау-белка и развитии деменции, является киназа гликогенсинтаза-3 β (GSK-3 β) [16]. GSK-3 была впервые описана более 30 лет назад как фермент, фосфорилирующий гликогенсинтазу в ответ на действие инсулина и тем самым ингибирующий ее активность [17]. GSK-3 β занимает важное место в регуляции процессов нейропластичности и нейронального морфогенеза [18]. Одним из недавних открытий является участие GSK-3 β в синаптической пластичности, необходимой для регуляции процессов памяти, обучения [19, 20, 21].

Кроме того, в процессе дефосфорилирования участвует фермент протеинфосфатаза (PP), который подразделяется на пять типов: PP1, PP2A, PP2B, PP2C и PP2S на основании их субстратной специфичности и чувствительности к конкретным активаторам и ингибиторам (Liu и др., 2005). Важно отметить, что, как полагают, PP2A является основной тау-фосфатазой в естественных условиях в головном мозге [22].

Сахарный диабет и таупатия

Центральная нервная система является одной из ключевых мишеней для сахарного диабета (СД), нарушения работы которой проявляются когнитивной дисфункцией [23, 24, 25]. Совсем недавно было показано, что у пациентов с СД увеличен риск не только легких когнитивных расстройств, но и вероятность прогрессирования вплоть до деменции [26]. В другом анализе мониторинг больных с СД 2 типа (СД2) выявил, что они в 2 раза чаще в течение 15 лет были подвержены развитию БА [8]. Также и в Тайванском исследовании в группе из 71 311 человек с СД2 был выявлен повышенный риск БА [27]. Формирование когнитивной дисфункции при СД 1 типа (СД1) отличается от таковой при СД2, однако умеренные изменения альцгеймеровского типа могут также

присутствовать [28, 29]. Подобная тесная связь БА и СД обусловлена тем, что существует большое количество единых механизмов, лежащих в основе обоих заболеваний: инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, хроническая гипергликемия, микроангиопатия, воспаление, дислипидемия [30]. Патофизиологические механизмы, играющие роль в формировании когнитивных нарушений при СД1 и СД2, считаются мультифакториальными и еще далеки от полного представления. Предполагается, что недостаток инсулина, равно как и прочие нейроспецифические факторы, играют существенную роль, воздействуя на нейротрансмиттерную и нейрональную интеграцию [31]. Результаты исследования S. Abbondante (2014) показали, что значительное снижение активации GSK-3 β коррелирует с количеством инсулиновых рецепторов, которые широко экспрессируются в головном мозге [32, 33, 34]. Данные C.G. Jolivalt демонстрируют нарушение сигнального пути инсулина и активности фосфорилирования тау-белка после 9 недель стрептозотоцин-индуцированного диабета в мозге мышей [35]. Таким образом, дефекты сигнальных путей инсулина имеют основополагающее значение для развития когнитивных нарушений, которые могут возникать либо от дефицита инсулина (СД1), либо вследствие резистентности к инсулину (СД2), вызывая аномальную активацию GSK-3 β [36–40]. Данные влияния различных тау-фосфатаз на моделях с СД на развитие когнитивных нарушений мало изучены по сравнению с GSK-3 β . Тем не менее, некоторые исследователи наблюдали снижение PP2A в мозге мышей с СД1 и СД2 [41, 42].

В исследовании ликвора пациентов с СД1 было выявлено увеличение тау-протеина [43]. В ткани мозга пациентов с СД2 обнаруживаются преимущественно отложения амилоида и тау-протеина, черты активации оксидативного стресса [44]. Исследования J. Morales-Corraliza на моделях обезьян с СД показали увеличение фосфорилированного тау-белка в участках головного мозга, уязвимых при БА [45]. Тау-фосфорилирование может увеличить количество межнейронных бляшек, наблюдаемых при инсулинорезистентности, тем самым приводя к нейродегенерации [46]. В эксперименте тау-белок показал тенденцию к увеличению уже на 60-й и 75-й день от индукции СД, что говорит о достаточно быстром развитии нейродегенеративного процесса вследствие дисметаболических колебаний гликемии [47, 48, 49]. По данным канадских ученых, прогрессирующее фосфорилирование тау-белка в эксперименте на моделях СД1 начинает обнаруживаться у взрослых мышей, даже во время недиабетической стадии, когда еще нет очевидной дисрегуляции метаболизма глюкозы. При этом процесс значительно усиливается при гипергликемии и глюкозурии [50]. Кроме того, В. Kim и соавт. отмечают, что гипергликемия является одним из основных факторов, которые вызывают изменения тау-регуляции как в пробирке, так и в естественных условиях модели СД [51]. Само по себе снижение синаптического уровня тау-белка или его эндогенное истощение приводит к когнитивному снижению, представляя собой потенциальную терапевтическую мишень



Рис. 1. Механизм когнитивных нарушений при СД и таупатии [5].

для лечения СД и пациентов с БА. Интересно отметить, что генетическое удаление тау-белка предотвращает нарушение памяти. Кроме того, абляция белка смягчают течение диабет-индуцированных когнитивных нарушений [52, 53]. Взятые вместе, эти данные свидетельствуют о том, что при СД происходит гиперфосфорилирование тау-протеина вследствие нарушения сигналов инсулина в головном мозге, которое вносит свой вклад в когнитивные нарушения.

Заключение

В целом приведенные доклинические исследования, изучающие взаимосвязь между дисфункцией инсулина

и гиперфосфорилированием тау-протеина, отображают, что оба типа СД связаны с таупатией прямо или косвенно (рис. 1). Механизмы развития гиперфосфорилирования тау-белка, за исключением дефектов сигнального пути инсулина, до сих пор полностью не выяснены. Поэтому дальнейшие исследования с использованием других моделей животных необходимы, чтобы лучше понять вклад этих механизмов.

Таким образом, тау-белок играет важную роль в развитии нейродегенерации и когнитивных нарушений при СД. Однако большая часть разработок в этой области имеет экспериментальный характер. В настоящее время актуальным является проведение новых исследований с целью изучения механизмов возникновения и прогрессирования когнитивных нарушений у пациентов с СД1 и СД2. При условии понимания данных путей патогенеза могут быть усовершенствованы методики профилактики и лечения когнитивных нарушений.

Дополнительная информация

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

М.В. Матвеева – сбор материала, анализ данных, подготовка текста; Ю.Г. Самойлова – концепция и дизайн статьи, анализ данных, редактирование; Н.Г. Жукова – концепция и дизайн статьи, анализ данных, редактирование; О.А. Олейник – анализ данных, редактирование; М.А. Ротканк – анализ данных.

Список литературы

References

- Goedert M, Wischik CM, Crowther RA, et al. Cloning and sequencing of the cDNA encoding a core protein of the paired helical filament of Alzheimer disease: identification as the microtubule-associated protein tau. *Proc Natl Acad Sci.* 1988;85(11):4051-4055. doi: 10.1073/pnas.85.11.4051
- Rockenstein E, Torrance M, Adame A, et al. Neuroprotective effects of regulators of the glycogen synthase kinase-3beta signaling pathway in a transgenic model of Alzheimer's disease are associated with reduced amyloid precursor protein phosphorylation. *J Neurosci.* 2007;27(8):1981-1991. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4321-06.2007
- Asano T, Fujishiro M, Kushiya A, et al. Role of Phosphatidylinositol 3-Kinase Activation on Insulin Action and Its Alteration in Diabetic Conditions. *Biol Pharm Bull.* 2007;30(9):1610-1616. doi: 10.1248/bpb.30.1610
- Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2010;362(4):329-344. doi: 10.1056/NEJMr0909142
- El Khoury NB, Gratuze M, Papon MA, et al. Insulin dysfunction and Tau pathology. *Front Cell Neurosci.* 2014;8:22. doi: 10.3389/fncel.2014.00022
- Buée L, Bussièrre T, Buée-Scherer V, et al. Tau protein isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders. *Brain Res Brain Res Rev.* 2000;33(1):95-130. doi: 10.1016/s0165-0173(00)00019-9
- Боголепова А.Н. Болезнь Альцгеймера и сахарный диабет. Когнитивные нарушения и деменция. // Медицинский совет. – 2015. – №18. – С. 36-40. [Bogolepova AN. Alzheimer's Disease and diabetes mellitus. Cognitive impairment and dementia. *Meditsinskiy sovet.* 2015;(18):36-40 (in Russ.)]
- Пономарёв В.В. Нейродегенеративные заболевания: настоящее и будущее. // Медицинские новости. – 2007. – №5. – С. 23-28. [Ponomarev VV. Neurodegenerative diseases: Present and Future. *Meditsinskie novosti.* 2007;(5):23-28 (in Russ.)]
- Chen YG. Specific tau phosphorylation sites in hippocampus correlate with impairment of step-down inhibitory avoidance task in rats. *Behav Brain Res.* 2005;158(2):277-284. doi: 10.1016/j.bbr.2004.09.007

- Le Freche H, Brouillette J, Fernandez-Gomez FJ, et al. Tau phosphorylation and sevoflurane anesthesia: an association to postoperative cognitive impairment. *Anesthesiology.* 2012;116(4):779-787. doi: 10.1097/ALN.0b013e31824be8c7
- Wang JZ, Liu F. Microtubule-associated protein tau in development, degeneration and protection of neurons. *Prog Neurobiol.* 2008;85(2):148-175. doi: 10.1016/j.pneurobio.2008.03.002
- Tracy TE, Gan L. Acetylated tau in Alzheimer's disease: An instigator of synaptic dysfunction underlying memory loss: Increased levels of acetylated tau blocks the postsynaptic signaling required for plasticity and promotes memory deficits associated with tauopathy. *Bioessays.* 2017;39(4). doi: 10.1002/bies.201600224
- Карпова О.В., Смоленцева И.Г., Амосова Н.А. Реабилитация больных на ранней стадии болезни Паркинсона // Вестник восстановительной медицины. – 2014. – №3. – С. 51-52. [Karpova OV, Smolentseva IG, Amosova NA. The rehabilitation of patients with early Parkinson's disease. *Vestnik vosstanovitel'noi meditsiny.* 2014;(3): 51-52. (in Russ.)]
- Hatch RJ, Wei Y, Xia D, Goetz J. Hyperphosphorylated tau causes reduced hippocampal CA1 excitability by relocating the axon initial segment. *Acta Neuropathol.* 2017;133(5):717-730. doi: 10.1007/s00401-017-1674-1
- Boekhoorn K, Terwel D, Biemans B, et al. Improved long-term potentiation and memory in young tau-P301L transgenic mice before onset of hyperphosphorylation and tauopathy. *J Neurosci.* 2006;26(13):3514-3523. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5425-05.2006
- Chu J, Lauretti E, Pratico D. Caspase-3-dependent cleavage of Akt modulates tau phosphorylation via GSK3beta kinase: implications for Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry.* 2017. doi: 10.1038/mp.2016.214
- Иванова С.А., Лосенков И.С., Бохан Н.А. Роль киназы гликогенсинтазы-3 в патогенезе психических расстройств. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2014. – Т. 114. – №6. – С. 93-100. [Ivanova SA, Losenkov IS, Bohan NA. Role of glycogen synthase-3 kinase in

- the pathogenesis of psychiatric disorders. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;114(6):93-100 (in Russ.)
18. Enman NM, Unterwald EM. Inhibition of GSK3 attenuates amphetamine-induced hyperactivity and sensitization in the mouse. *Behavioural Brain Research*. 2012;231(1):217-225. doi: 10.1016/j.bbr.2012.03.027
19. Salliel AR. New Perspectives into the Molecular Pathogenesis and Treatment of Type 2 Diabetes. *Cell*. 2001;104(4):517-529. doi: 10.1016/s0092-8674(01)00239-2
20. Abbondante S, Baglietto-Vargas D, Rodriguez-Ortiz CJ, et al. Genetic Ablation of Tau Mitigates Cognitive Impairment Induced by Type 1 Diabetes. *The American Journal of Pathology*. 2014;184(3):819-826. doi: 10.1016/j.ajpath.2013.11.021
21. Brabley CA, Peineau S, Taghibiglou C, et al. A pivotal role of GSK-3 in synaptic plasticity. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2012; 5: 16-26.
22. Liu F, Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Gong CX. Contributions of protein phosphatases PP1, PP2A, PP2B and PP5 to the regulation of tau phosphorylation. *Eur J Neurosci*. 2005;22(8):1942-1950. doi: 10.1111/j.1460-9568.2005.04391.x
23. Malone JL. Diabetic Central Neuropathy: CNS Damage Related to Hyperglycemia. *Diabetes*. 2016;65(2):355-357. doi: 10.2337/dbi15-0034
24. Полозова Т.М., Шаповалов Д.Л. Когнитивные нарушения при сахарном диабете второго типа // Современная терапия психических расстройств. – 2015. – №2. – С.11-18. [Polozova TM, Shapovalov DL. Cognitive impairment in diabetes mellitus type 2. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv*. 2015;(2):11-18 (in Russ.)]
25. Ryan CM, Williams TM. Effects of insulin-dependent diabetes on learning and memory efficiency in adults. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1993;15(5):685-700. doi: 10.1080/01688639308402589
26. Münch G, Cunningham AM, Riederer P, Braak E. Advanced glycation endproducts are associated with Hirano bodies in Alzheimer's disease. *Brain Research*. 1998;796(1-2):307-310. doi: 10.1016/s0006-8993(98)00328-x
27. de la Monte SM, Wands JR. Alzheimer's disease is type 3 diabetes—evidence reviewed. *Journal of diabetes science and technology*. 2008;2(6):1101-1113.
28. Ouwens DM, van Duinkerken E, Schoonenboom SN, et al. Cerebrospinal fluid levels of Alzheimer's disease biomarkers in middle-aged patients with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2014;57(10):2208-2214. doi: 10.1007/s00125-014-3333-6
29. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, et al. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *The Lancet Neurology*. 2006;5(1):64-74. doi: 10.1016/s1474-4422(05)70284-2
30. Unger JW, Moss AM, Livingston JN. Immunohistochemical localization of insulin receptors and phosphotyrosine in the brainstem of the adult rat. *Neuroscience*. 1991;42(3):853-861. doi: 10.1016/0306-4522(91)90049-t
31. E. González-Reyes R, Aliev G, Avila-Rodriguez M, E. Barreto G. Alterations in Glucose Metabolism on Cognition: A Possible Link Between Diabetes and Dementia. *Current Pharmaceutical Design*. 2016;22(7):812-818. doi: 10.2174/1381612822666151209152013
32. Abbondante S, Baglietto-Vargas D, Rodriguez-Ortiz CJ, et al. Genetic ablation of tau mitigates cognitive impairment induced by type 1 diabetes. *Am J Pathol*. 2014;184(3):819-826. doi: 10.1016/j.ajpath.2013.11.021
33. Lu FP, Lin KP, Kuo HK. Diabetes and the risk of multi-system aging phenotypes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2009;4(1):e4144. doi: 10.1371/journal.pone.0004144
34. Jope RS, Johnson GV. The glamour and gloom of glycogen synthase kinase-3. *Trends Biochem Sci*. 2004;29(2):95-102. doi: 10.1016/j.tibs.2003.12.004
35. Jolivald CG, Lee CA, Beiswenger KK, et al. Defective insulin signaling pathway and increased glycogen synthase kinase-3 activity in the brain of diabetic mice: parallels with Alzheimer's disease and correction by insulin. *J Neurosci Res*. 2008;86(15):3265-3274. doi: 10.1002/jnr.21787
36. Desrocher M, Rovet J. Neurocognitive Correlates of Type 1 Diabetes Mellitus in Childhood. *Child Neuropsychol*. 2004;10(1):36-52. doi: 10.1076/chin.10.1.36.26241
37. Manschot SM, Brands AMA, van der Grond J, et al. Brain Magnetic Resonance Imaging Correlates of Impaired Cognition in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2006;55(4):1106-1113. doi: 10.2337/diabetes.55.04.06.db05-1323
38. Qu Z, Jiao Z, Sun X, et al. Effects of streptozotocin-induced diabetes on tau phosphorylation in the rat brain. *Brain Res*. 2011;1383:300-306. doi: 10.1016/j.brainres.2011.01.084
39. Hoffman WH, Artlett CM, Zhang W, et al. Receptor for advanced glycation end products and neuronal deficit in the fatal brain edema of diabetic ketoacidosis. *Brain Res*. 2008;1238:154-162. doi: 10.1016/j.brainres.2008.08.041
40. Jolivald CG, Hurford R, Lee CA, et al. Type 1 diabetes exaggerates features of Alzheimer's disease in APP transgenic mice. *Exp Neurol*. 2010;223(2):422-431. doi: 10.1016/j.expneurol.2009.11.005
41. Li J, Deng J, Sheng W, Zuo Z. Metformin attenuates Alzheimer's disease-like neuropathology in obese, leptin-resistant mice. *Pharmacol Biochem Behav*. 2012;101(4):564-574. doi: 10.1016/j.pbb.2012.03.002
42. Jung HJ, Kim YJ, Eggert S, et al. Age-dependent increases in tau phosphorylation in the brains of type 2 diabetic rats correlate with a reduced expression of p62. *Exp Neurol*. 2013;248:441-450. doi: 10.1016/j.expneurol.2013.07.013
43. Kahn CR, White MF, Shoelson SE, et al. The Insulin Receptor and Its Substrate: Molecular Determinants of Early Events in Insulin Action. *Recent Prog Horm Res* 1993;291-339. doi: 10.1016/b978-0-12-571148-7.50015-4
44. Rdzak GM, Abdelghany O. Does insulin therapy for type 1 diabetes mellitus protect against Alzheimer's disease? *Pharmacotherapy*. 2014;34(12):1317-1323. doi: 10.1002/phar.1494
45. Morales-Corraliza J, Wong H, Mazzella MJ, et al. Brain-Wide Insulin Resistance, Tau Phosphorylation Changes, and Hippocampal Neprilysin and Amyloid-beta Alterations in a Monkey Model of Type 1 Diabetes. *J Neurosci*. 2016;36(15):4248-4258. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4640-14.2016
46. Sajan M, Hansen B, Ivey R, 3rd, et al. Brain Insulin Signaling Is Increased in Insulin-Resistant States and Decreases in FOXOs and PGC-1alpha and Increases in Abeta1-40/42 and Phospho-Tau May Abet Alzheimer Development. *Diabetes*. 2016;65(7):1892-1903. doi: 10.2337/db15-1428
47. Planel E, Tatebayashi Y, Miyasaka T, et al. Insulin dysfunction induces in vivo tau hyperphosphorylation through distinct mechanisms. *J Neurosci*. 2007;27(50):13635-13648. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3949-07.2007
48. Clodfelder-Miller BJ, Zmijewska AA, Johnson GV, Jope RS. Tau is hyperphosphorylated at multiple sites in mouse brain in vivo after streptozotocin-induced insulin deficiency. *Diabetes*. 2006;55(12):3320-3325. doi: 10.2337/db06-0485
49. Zhou Y, Zhao Y, Xie H, et al. Alteration in amyloid beta42, phosphorylated tau protein, interleukin 6, and acetylcholine during diabetes-accelerated memory dysfunction in diabetic rats: correlation of amyloid beta42 with changes in glucose metabolism. *Behav Brain Funct*. 2015;11:24. doi: 10.1186/s12993-015-0069-5
50. Kim B, Backus C, Oh S, Feldman EL. Hyperglycemia-induced tau cleavage in vitro and in vivo: a possible link between diabetes and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2013;34(3):727-739. doi: 10.3233/JAD-121669
51. Papon MA, El Khoury NB, Marcouiller F, et al. Deregulation of protein phosphatase 2A and hyperphosphorylation of tau protein following onset of diabetes in NOD mice. *Diabetes*. 2013;62(2):609-617. doi: 10.2337/db12-0187
52. Abbondante S, Baglietto-Vargas D, Rodriguez-Ortiz CJ, et al. Genetic ablation of tau mitigates cognitive impairment induced by type 1 diabetes. *Am J Pathol*. 2014;184(3):819-826. doi: 10.1016/j.ajpath.2013.11.021
53. Qu Z, Jiao Z, Sun X, et al. Effects of streptozotocin-induced diabetes on tau phosphorylation in the rat brain. *Brain Res*. 2011;1383:300-306. doi: 10.1016/j.brainres.2011.01.084

Информация об авторах [Authors Info]

Мария Владимировна Матвеева, к.м.н. [Mariia V. Matveeva, MD, PhD]; адрес: 634050, г.Томск, Московский тракт, д. 2 [address: 2, Moskovskij trakt, Tomsk, 634050 Russian Federation] Russian Federation]; eLibrary SPIN: 3913-5419; e-mail: matveeva.mariia@yandex.ru

Юлия Геннадьевна Самойлова, д.м.н., профессор [Yulia G. SamoiloVA, MD, PhD, Professor]; e-mail: samoilova_y@inbox.ru. Наталья Григорьевна Жукова, д.м.н., профессор [Natalia G. Zhukova, MD, PhD, Professor]; e-mail: znatali@yandex.ru. Оксана Алексеевна Олейник, к.м.н., доцент [Oksana A. Oleynik, MD, PhD, associate professor]; e-mail: oleynikoa@mail.ru. Мария Алексеевна Ротканк, ассистент [Maria A. Rotkank, assistant lecturer]; e-mail: rotkank.mariya@mail.ru.

Цитировать:

Матвеева М.В., Самойлова Ю.Г., Жукова Н.Г., Олейник О.А., Ротканк М.А. Таупатия и когнитивные нарушения при экспериментальном сахарном диабете (обзор литературы) // Сахарный диабет. — 2017. — Т.20. — №3. — С. 181-184. doi: 10.14341/2072-0351-5842

To cite this article:

Matveeva MV, SamoiloVA YG, Zhukova NG, Oleynik OA. Tauopathy and cognitive impairment in experimental diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2017;20(3):181-184. doi: 10.14341/2072-0351-5842