

УДК 612.44.018:616.893-053.8-092.9

Электрофизиологическое изучение эффектов глибенкламида на нейрональную активность амигдалы на модели диабета второго типа у крыс

В.А. Чавушян, А.С. Исоян, К.А. Небогова, К.В. Симонян

*Институт физиологии им. Л. А. Орбели НАН РА
0028, Ереван, ул. Бр. Орбели, 22
verginechavushyan@gmail.com*

Ключевые слова: фруктоза, глибенкламид, нейрональная активность амигдалы

Диабетогенные диетические условия, вызывающие инсулиновую резистентность, – в особенности инсулин-независимый сахарный диабет (сахарный диабет второго типа) – повышают риск деменций альцгеймеровского типа [3, 34]. У пациентов с диабетом второго типа дисфункция инсулина аффицирует многочисленные когнитивные функции [31], и больные демонстрируют потерю гиппокамп-зависимой памяти [12]. Гиппокампальная инсулиновая сигнализация важна для обучения и памяти [20]. Рассматривается роль инсулина в нейропатологических расстройствах, включая болезнь Альцгеймера [11], отмечая в качестве ключевого аспекта взаимосвязь дисфункции инсулина, нейровоспаления и нейродегенерации. Более того, болезнь Альцгеймера характеризуют как “Диабет третьего типа” [8]. У грызунов диетой-индуцированная инсулиновая резистентность вызывает ослабление пространственной памяти и снижение гиппокампальной синаптической пластичности [32]. В настоящее время искажение передачи сигналов инсулина в головном мозге рассматривается в качестве альтернативной модели болезни Альцгеймера [16]. Общность нарушения сигнализации инсулина и метаболизма глюкозы в головном мозге при диабете второго типа и болезни Альцгеймера наводит на мысль, что эффективная терапия одного из них может быть благотворной и для другого [9], основой чему, очевидно, является конвергенция сигнальных путей инсулинотропной и нейропротекторной терапии.

Крысы, интенсивно употребляющие фруктозу, считаются признанной экспериментальной моделью метаболического синдрома, переходящего в диабет второго типа [17]. В мозге крыс на фруктозной диете транспортер фруктозы (GLUT5) демонстрирует повышенную выраженность матричного РНК, сопровождаемую повышением уровня GLUT5 в гип-

покампе [29], что подразумевает повышение нейронального захвата фруктозы. Широкомасштабные эпидемиологические исследования обнаружили ухудшение обучаемости и памяти, ассоциируемые с диабетом второго типа, нарушением толерантности к глюкозе и / или гиперинсулинемией [6]. Диета с высоким содержанием фруктозы вызвала когнитивный дефицит в водном лабиринте [27]. На основании многочисленных электрофизиологических экспериментов доказано, что аномалии головного мозга и поведения, вызванные диабетом, могут быть следствием дефектов экспрессии длительной потенциации в гиппокампе [6].

Глибенкламид – сульфонилуреазный препарат, который долгое время используется для лечения диабета второго типа [15], действует путем ингибирования АТФ-чувствительных калиевых каналов (K_{ATP} каналы) в β -клетках поджелудочной железы, что стимулирует секрецию инсулина и снижает концентрацию глюкозы крови [13]. K_{ATP} каналы также выражены во множестве других тканей, включая нервную систему [28]. Степень улучшения глибенкламидом нейрологической функции пациентов остается не выясненной. У некоторых пациентов ограниченное восстановление моторной и когнитивной функции наблюдалось после начала терапии [4,30]. Однако у многих пациентов глибенкламид и другие сульфонилуреазы оказались неэффективными для восстановления нейрологической функции, если даже они благополучно контролировали диабет [14, 18, 36]. Возможным объяснением неуспешности глибенкламида в восстановлении нейрологической функции являются недавние *in situ* изучения перфузией мозга, показавшие низкую аккумуляцию в мозге [3H]глибенкламида [33]. Ранее нами изучены электрофизиологические параметры синаптической активности нейронов гиппокампа крыс после применения глибенкламида на экспериментальной модели диабета второго типа [1].

Целью данного изучения явилась оценка электрофизиологических параметров синаптической активности нейронов амигдалы при высокочастотной стимуляции гиппокампа крыс после применения глибенкламида на экспериментальной модели диабета второго типа, индуцированного длительным потреблением диетической фруктозы.

Материал и методы

На 27 крысах-самцах альбиносах массой 240 ± 10 г выполнены 3 серии экспериментов. 10 животных употребляли только питьевую воду и служили контролем (группа I); 10 животных употребляли питьевую воду на 20% фруктозе в течение 9 недель ежедневно (группа II); 7 животных употребляли питьевую воду на 20% фруктозе в течение 9 недель ежедневно и глибенкламид (4 мг/кг ежедневно) получали с пищей с 6 по 9 недели (группа III).

По истечении 9 недель под уретановым наркозом (1,1 мг/кг, в/б) животных фиксировали в стереотаксическом аппарате для экстраклеточной регистрации фоновой и вызванной спайковой активности одиночных нейронов амигдалы при высокочастотной стимуляции (ВЧС) ипсилатерального гиппокампа. Стекланный микроэлектрод с диаметром кончика 1мкм, заполненный 2М раствором KCl, многократно погружали в амигдалу по атласным (Paxinos, Watson, 2005) координатам (AP -3,24; L \pm 5,4-5,8; DV 9,5-10,2 мм), а биполярный цилиндрический электрод для ВЧС (100 Гц в течение 1сек) вживляли в СА1 гиппокампа по координатам AP -3,2 ; L \pm 1,5; DV +3,2 мм. Импульсный поток нейронов, после селекции посредством амплитудного дискриминатора, подвергался программному анализу. На основе распределенного в реальном времени пре- и постстимульного спайкинга активности единичных нейронов выводились диаграммы средних частот дифференцированно для пре- и постстимульного времени, а также на время ВЧС. Целью анализа являлось определение статистической достоверности различий частоты спайковой активности единичных нейронов (а также всего массива единичных нейронов с однотипными ответами) на постстимульном временном отрезке, а также на время ВЧС (время тетанизации) по сравнению с частотой престимульной (фоновой) активности.

Результаты и обсуждение

In vivo электрофизиологическое экстраклеточное исследование активности единичных нейронов амигдалы, вызванной на стимуляцию гиппокампа, и последующий анализ импульсного потока единичных нейронов выявили формирование различных комбинаций ответов в виде учащения импульсного потока – тетанической потенциации (ТП) и посттетанической потенциации (ПТП), а также урежения импульсного потока – тетанической депрессии (ТД) и посттетанической депрессии (ПТД). Зарегистрированы также смешанные комбинации ответов – ТД ПТП и ареактивные нейроны. Программный анализ перистимульной активности для популяции нейронов амигдалы (рис. 1 А, Б), проявляющих данный тип ответов на ВЧС гиппокампа, дает возможность оценки цифровых показателей усредненной частоты спайковой активности до (Мпрестим.), после стимуляции (Мпостстим.) и на время тетанизации (Мвчс). Выраженность компонентов ответов оценивается согласно указанным значениям цифровых показателей усредненной частоты (Мпрестим., Мпостстим. и Мвчс). Так, согласно детальному анализу, в группе II (рис. 1 А) ТП на время ВЧС в нейронах с ТП ПТП выражена в 2,1 раза (5,64 : 2,67 спайк/сек) (таковые в группе I выражены в 5 раз). ТД на время ВЧС в нейронах с ТД ПТД выражена в 3 раза (3,95 : 1,31 спайк/сек), в нейронах с ТД ПТП ответами – в 3,9 раза (3,05 : 0,78 спайк/сек) (таковые в группе I выражены соот-

ответственно в 3,3 и 5,7 раза). В группе III (рис. 1 Б) ТП на время ВЧС в нейронах с ТП ПТП выражена в 2,28 раза (6,91 : 3,03 спайк/сек). ТД на время ВЧС в нейронах с ТД ПТД выражена в 4,39 раза (4,92 : 1,12 спайк/сек), в нейронах с ТД ПТП ответами – в 13,5 раза (4,88 : 0,36 спайк/сек).

В группе II зарегистрированы 158 нейронов амигдалы, из коих 25 (15,8%) при ВЧС гиппокамп проявляли ответы в виде ТП ПТП, 43 нейрона (27,2%) – в виде ТД ПТП, 68 нейронов (43%) – в виде ТД ПТД и в 22 нейронах (13,9%) не зарегистрированы какие-либо ответы (рис.1 В). Можно рассматривать как доминирование торможения на время ВЧС (43+27,2= 70,2%) и равнозначный баланс ПТП (15,8+27,2=43%) и ПТД (43%). В группе III зарегистрированы 154 нейрона амигдалы, из коих 18 нейронов (11,7%) проявляли ответы в виде ТП ПТП, 34 нейрона (22,1%) – в виде ТД ПТП, 85 нейронов (55,2%) – в виде ТД ПТД и 17 нейронов (11%) проявляли ареактивность (рис.1 В). Можно рассматривать как доминирование торможения на время ВЧС (55,2+22,1=77,3%) и посттетанических ответов (ПТД составляла 55,2%, а ПТП – 33,8% (11,7+22,1%)). В группе I зарегистрированы 168 нейронов, которые проявляли следующие типы ответов: ТП ПТП – 25% (42 нейрона), ТД ПТП – 25% (42 нейрона), ТД ПТД – 35,7% (60 нейронов). Иными словами, процентное соотношение торможения на время ВЧС составляет 60,7% (35,7+25%), что незначительно превалирует над ТП, в то время как в посттетанических ответах доминирует ПТП (25+25=50%) (ПТД составляет 35,7%). Ареактивные единицы составляли 14,3% (24 нейрона) (рис. 1 В).

Результаты выявляют электрофизиологические показатели аномальной синаптической активности нейронов сети гиппокамп – амигдала: нарушение баланса и интенсивности возбуждательных/тормозных вызванных ответов. Синаптическая трансмиссия в нейронах – динамический процесс. Постсинаптический ответ увеличивается или ослабевает в зависимости от развития пресинаптической активности. Данная известная характеристика химической синаптической трансмиссии – ключевой фактор, определяющий свойства (в том числе степень выраженности) ответа. Синаптическая депрессия контролируется ее повышением во многих синапсах и, обычно, приписывается истощению некоторых пулов готовых к рилингу везикулов (различные формы истощения дискутируются), а также возвратной активации пресинаптических рецепторов и десенситизации (снижения чувствительности) таковых [35].

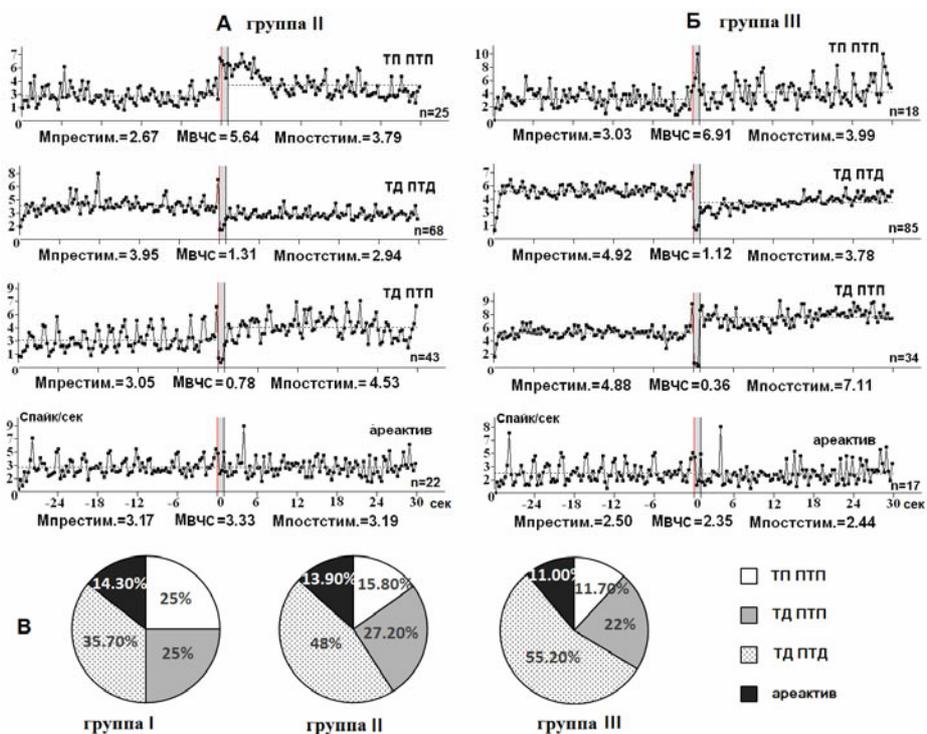


Рис.1. А, Б – перистимульные диаграммы средней частоты, построенные на основе пре- и постстимульных проявлений спайковой активности единичных нейронов амигдалы при стимуляции гиппокампа в реальном времени 30 сек до стимуляции (Мпрестим.), 30 сек после стимуляции (Мпосттим.) и на время высокочастотной стимуляции (Мвчс), проявляющих указанный тип ответов (ТП ПТП, ТД ПТД, ТД ПТП) в группах II и III; В – процентное долевое соотношение указанных типов ответов из общего числа зарегистрированных нейронов в группах I, II и III

В отдельной серии экспериментов исследована вызванная спайковая активность нейронов амигдалы при ВЧС гиппокампа, а также нейронов гиппокампа при ВЧС энторинальной коры в условиях однократного системного применения глибенкламида на экспериментальной модели диабета второго типа, индуцированного длительным потреблением диетической фруктозы. В отдельных нейронах амигдалы (n=4) и гиппокампа (n=3) регистрацию фоновой и вызванной спайковой активности осуществляли в динамике (от 0 до 90 минут) после внутримышечного введения глибенкламида. Анализ выявил эффекты повышения пре- и постстимульной спайковой активности нейронов амигдалы начиная с 40-й минуты воздействия глибенкламида (рис. 2 А), а гиппокампа – начиная с 15-й минуты (рис. 2 Б). Таким образом, показано повышение активности сис-

тем выработки возбуждательных нейромедиаторов в синаптическом аппарате изученных нейрональных сетей, что представляет определенный интерес для выявления роли глибенкламида в фундаментальных аспектах синаптической пластичности головного мозга.

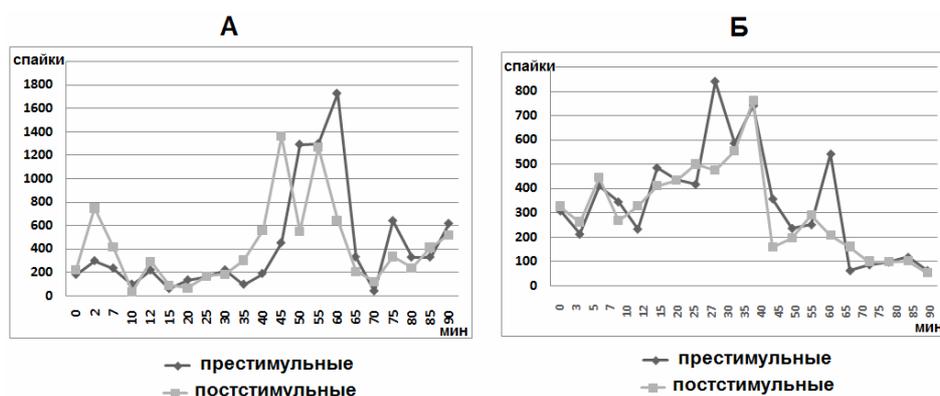


Рис. 2. Кривые изменения престимульной и постстимульной спайковой активности единичных нейронов амигдалы (А) и гиппокампа (Б) в динамике от 0 (исходный уровень) до 90 мин после в/м введения глибенкламида (4 мг/кг); абсцисса – время воздействия глибенкламида (мин.), ордината – количество пре- и постстимульных спайков (спайки)

Циркулирующий уровень глюкозы важен для когнитивной функции, поскольку глюкоза легко проходит гематоэнцефалический барьер и используется мозгом как топливо, а инсулиновая резистентность ведет к ослаблению толерантности к глюкозе. Рецепторы инсулина изобилуют в мозге, но в наибольшем количестве они представлены в гиппокампе, амигдале, мозжечке и коре мозга [10]. Рецепторы инсулина стимулируют нейрональное выживание, формирование нейрональных цепей, синаптическую пластичность [19] и передвижение постсинаптических нейротрансмиттерных рецепторов в созревающих нейронах [25]. Инсулиновая резистентность в гиппокампе значительно редуцировала способность инсулина стимулировать долговременную депрессию [23]. Обзор Richter-Levin, Akirav сфокусирован на синергическом действии амигдалы и гиппокампа в формировании длительной памяти при значительных эмоциональных событиях [26]. Представление о том, что пластичность амигдалы содействует некоторым аспектам долговременного эмоционального насыщения памяти, подкрепляется доказательством специфической активации киназ: отмечена активация MAPK/ERK (mitogen-activated protein kinase/extracellular regulated-kinase) в амигдале при пространственном обучении [2]. Анатомические изучения выявили, что наиболее выдающимся источником афферентации базолатеральной амигдалы является гиппокампальная формация (эти проекции происходят от CA1, ventral subiculum и энториналь-

ной коры) [7]. Изучения с внутриклеточной регистрацией подтверждают моносинаптическую [22] и глутаматергическую природу [21] этих проекций.

Глибенкламид – широко применяемый антидиабетический препарат с потенциальным благотворным эффектом при заболеваниях ЦНС [33]. *In vitro* изучениями показано, что глибенкламид субстрат для семейства транспортеров (organic anion transporting polypeptide – OATP) и АТФ-связывающих групп сцепленных локусов (ATP-binding cassette – ABC), которые могут оказывать влияние на распространение и фармакокинетику глибенкламида *in vivo*. В ГЭБ показана роль ABC транспортеров в димитировании его (глибенкламида) захвата в головном мозге [33]. *In vitro* модель другого клеточного барьера также поддерживает идею о возможности глибенкламида выступать субстратом для ABC транспортеров [5]. Глибенкламид-зависимые изменения синаптической трансмиссии и дифференцированные изменения в ответ на применение агонистов возбуждательных и ингибиторных аминокислот предполагают комплексную модуляцию функций транзиттерных рецепторов [24].

В заключение можно утверждать, что в условиях длительного потребления диетической фруктозы выявленные нами электрофизиологические параметры нейронов амигдалы указывают на ключевую роль краткосрочной депрессии и равнозначного баланса посттетанической депрессии и потенциации для генерации оптимальных образцов активности в сетях, сопряженных с процессами памяти. Глибенкламид модулирует пластичность сети гиппокамп – амигдала путем смещения процентного баланса в пользу депрессорных типов ответов на время ВЧС, а также повышения степени выраженности потенциации на время ВЧС. Полученные данные расширяют понимание механизмов контролирования глибенкламидом когнитивных функций и пластичности мозга.

Поступила 07.07.16

Նշահամալիրի ներդրումների ակտիվության վրա գլիբենկլամիդի ազդեցության էլեկտրաֆիզիոլոգիական հետազոտությունը երկրորդ տիպի շաքարախտով առնետների մոդելում

Վ. Ա. Չավուշյան, Ա. Ս. Բսոյան, Զ. Ա. Ներսիսյան, Կ. Վ. Սիմոնյան

Մանրակարգով խթանված ինսուլինային ռեզիստենտականությունը և երկրորդ տիպի շաքարախտով առնետների մոտ նվազեցում են սինապտիկական պլաստիկականությունը և կոգնիտիվ գործունեությունը: Նշահամալիրը ընդհանուր հուզական պատասխաններում ընդգրկված ներդրումային շղթաների կարևորագույն բաղադրիչն է: Գլի-

բենկլամիդը նվազեցնում է հիպոկամպային վնասվածքները և պահպանում արագ տարածական ուսուցումը, բարելավում է նեյրոգենեզը և գործառական վերականգնումը ուղեղային իշեմիայից հետո: Ցույց է տրված, որ գլիբենկլամիդը կապվում է այն տեղերում, որոնք գլխավորապես տեղակայված են ատամնավոր և CA1 գոտու հատիկավոր և բրգաձև նեյրոններում:

Տվյալ ուսումնասիրության նպատակն է եղել գնահատել առնետների նշահամալիրում սինապտիկական ակտիվության էլեկտրաֆիզիոլոգիական չափանիշները գլիբենկլամիդի օգտագործումից հետո ֆրոկտոզի երկարատև սնուցմամբ հրահրված երկրորդ տիպի շաքարախտի փորձարարական մոդելում: Գլիբենկլամիդի ազդեցության տակ նեյրոնների ազդակային ակտիվության ծրագրային վերլուծությունը ցույց տվեց, որ Ֆրոկտոզի խմբում հիպոկամպի բարձր հաճախականությամբ խթանման ժամանակ արգելակումը գերակշռում էր նշահամալիրում ($43 \pm 27,2 = 70,2\%$) և համարժեք հաշվեկշիռը կազմում էր $15,8 \pm 27,2 = 43\%$ ՝ հետտետանիկ պոտենցիալային և 43% ՝ հետտետանիկ դեպրեսիայի համար, մինչդեռ գլիբենկլամիդի օգտագործման պայմաններում գերակշռում էր արգելակումը F2IՄ-ի ժամանակահատվածում ($55,2 \pm 22,1 = 77,3\%$), ինչպես նաև հետտետանիկ պատասխաններում հաշվեկշիռը փոփոխվում է՝ ի օգուտ արգելակման (հետտետանիկ դեպրեսիա $55,2\%$): Այս տվյալները վկայում են հիպոկամպ-նշահամալիր փոխազդեցության մեջ գլիբենկլամիդի մասնակցության մասին:

Electrophysiological study of the effect of glibenclamide on neural activity of amygdala in rat model of type 2 diabetes

V. A. Chavushyan , A.S. Isoyan, K.A. Nebogova, K. V. Simonyan

Diet-induced insulin resistance and type 2 diabetes impair hippocampal synaptic plasticity and cognition in rats. The amygdala is an essential component of the neural circuitry involved in emotional responses in general. Glibenclamide reduces hippocampal injury and preserves rapid spatial learning, enhances neurogenesis and improves functional recovery after cerebral ischemia. It was shown that glibenclamide binding sites are mainly localized on the granular and pyramidal neurons in the fascia dentata and CA1.

The aim of this study was to evaluate the electrophysiological parameters of synaptic activity in the amygdala of rats after use of glibenclamide in experimental model of type 2 diabetes induced by prolonged fructose consumption. Under the influence of glibenclamide the software analysis of

impulse activity of neurons revealed: in fructose group during HFS of the hippocampus inhibition still dominated in the amygdala ($43+27,2=70,2\%$) and the equivalent balance of post-tetanic potentiation made $15,8+27,2=43\%$ and post-tetanic depression 43%, while in condition of glibenclamide application inhibition dominated during HFS ($55,2+22,1=77,3\%$) and the balance shifting of post-tetanic responses in favor of inhibition (post-tetanic depression – 55,2%). These findings suggest that glibenclamide may have a role in hippocampus-amygdala interaction.

Литература

1. *Исоян А.С.* Электрофизиологическое исследование воздействия глибенкламида на активность нейронов гиппокампа крыс на модели диабета второго типа. Мед. наука Армении, НАН РА, 2016, т. LVI, 1, с. 66-73.
2. *Akirav I., Sandi C., Richter-Levin G.* Hippocampus and amygdala involvement in spatial learning as a function of stress. Submitted, 2001.
3. *Akomolafe A., Beiser A., Meigs J.B., Au R.* Diabetes mellitus and risk of developing Alzheimer disease : results from the Framingham Study. Arch. Neurol., 2006; 63(11):1551–1555.
4. *Battaglia D., Lin Y-W., Brogna C., Crinò A., Grasso V., Mozzi A.F.* Glyburide ameliorates motor coordination and glucose homeostasis in a child with diabetes associated with the KCNJ11/S225T, del226-232 mutation. Pediatr. Diabetes, 2012; 13: 656–660.
5. *Bessadok A., Garcia E., Jacquet H., Martin S., Garrigues A., Loiseau N.* Recognition of sulfonylurea receptor (ABCC8/9) ligands by the multidrug resistance transporter P-glycoprotein (ABCB1): functional similarities based on common structural features between two multispecific ABC proteins. J. Biol. Chem., American Society for Biochemistry and Molecular Biology, 2011; 286: 3552–3569.
6. *Biessels G.J., van der Heide, L.P., Kamal, A., Bleys, R.L., Gispen, W.H.* Ageing and diabetes: implications for brain function. Eur. J. Pharmacol., 2002, 441, p. 1 – 14.
7. *Canteras N. S. and Swanson L. W.* Projections of the ventral subiculum to the amygdala, septum, and hypothalamus: a PHALanterograde tract-tracing study in the rat. J. Comp. Neurol., 1992, 8, p. 180–194.
8. *De la Monte S.M., Tong M., Lester-Coll N., Plater M.Jr., Wands J.R.* Therapeutic rescue of neurodegeneration in experimental type 3 diabetes: relevance to Alzheimer's disease. J. Alzheimer's Dis., 2006, 10(1):89–109.
9. *Duarte A.I., Candeias E., Correia S.C., et al* Crosstalk between diabetes and brain: glucagon-like peptide-1 mimetics as a promising therapy against neurodegeneration. Biochim. Biophys. Acta, 2013, Apr;1832(4):527-41.
10. *Duarte A.I., Moreira P.I., Oliveira C.R.* Insulin in central nervous system: more than just a peripheral hormone. J. Aging Res., 2012, 2012:384017.
11. *Ghasemi R., Dargahi L., Haeri A.* Brain insulin dysregulation: implication for neurological and neuropsychiatric disorders. Mol. Neurobiol., 2013, Jun; 47(3):1045-65.
12. *Gold S. M., Dziobek I.* Hippocampal damage and memory impairments as possible early brain complications of type 2 diabetes. Diabetologia, 2007; 50(4): 711-9.
13. *Gribble F.M., Reimann F.* Sulphonylurea action revisited: the post-cloning era. Diabetologia. Springer-Verlag, 2003;46: 875–891.
14. *Gurgel L.C., Crispim F., Noffs M.H.S., Belzunces E., Rahal M.A., Moisés R.S.* Sulfonylurea treatment in permanent neonatal diabetes due to G53D mutation in the KCNJ11 gene: improvement in glycemic control and neurological function. Diabetes Care, American Diabetes Association, 2007, 30.
15. *Henquin J.C.* The fiftieth anniversary of hypoglycaemic sulphonamides. How did the mother compound work? Diabetologia, 1992,35: 907–912.

16. Hölscher C. Diabetes as a risk factor for Alzheimer's disease: insulin signalling impairment in the brain as an alternative model of Alzheimer's disease. *Biochem. Soc. Trans.*, 2011, Aug;39(4):891-7.
17. Islam M. S., Wilson R. D. Experimentally induced rodent models of type 2 diabetes. *Methods Mol. Biol.*, 2012, vol. 933, p.161–174.
18. Itoh S., Matsuoka H., Yasuda Y., Miyake N., Suzuki K., Yorifuji T. DEND syndrome due to V59A mutation in KCNJ11 gene: unresponsive to sulfonylureas. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 2013, 26: 143–146.
19. Kremerskothen J., Wendholt D., Teber I., Barnekow A. Insulin-induced expression of the activity-regulated cytoskeleton-associated gene (ARC) in human neuroblastoma cells requires p21(ras), mitogen-activated protein kinase/extracellular regulated kinase and SRC tyrosine kinases but is protein kinase C-independent. *Neurosci. Lett.*, 2002, 321(3):153–6.
20. Mc Nay E.C., Ong C. T. Hippocampal memory processes are modulated by insulin and high-fat-induced insulin resistance. *Neurobiol. Learn. Mem.*, 2010, 93(4): 546-53.
21. Mello L. E., Tan A. M., Finch D. M. GABAergic synaptic transmission in projections from the basal forebrain and hippocampal formation to the amygdala: an in vivo iontophoretic study. *Brain Res.*, 1992, 31, p.41–48.
22. Mello L. E., Tan A. M., Finch D. M. Convergence of projections from the rat hippocampal formation, medial geniculate and basal forebrain onto single amygdaloid neurons: an in vivo extra- and intracellular electrophysiological study. *Brain Res.*, 1992, 31, p.24–40.
23. Mielke J., C. Taghibiglou A biochemical and functional characterization of diet-induced brain insulin resistance. *Journal of Neurochemistry*, 2005, 93: 1568-78.
24. Ostroumov K., Grandolfo M., Nistri A. The effects induced by the sulphonylurea glibenclamide on the neonatal rat spinal cord indicate a novel mechanism to control neuronal excitability and inhibitory neurotransmission. *Br. J. Pharmacol.*, 2007, Jan; 150(1): 47–57.
25. Puro D.G., Agardh E. Insulin-mediated regulation of neuronal maturation. *Science*, 1984, 225(4667):1170–2.
26. Richter-Levin G., Akirav I. Amygdala-Hippocampus Dynamic Interaction in Relation to Memory. *Molecular Neurobiology*, 2000, 22(1–3), P. 11-20.
27. Ross A. P., T. J. Bartmess A high fructose diet impairs spatial memory in male rats. *Neurobiol. Learn. Mem.*, 2009, 92: 410-416.
28. Seino S., Miki T. Physiological and pathophysiological roles of ATP-sensitive K⁺ channels. *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, 2003, 81: 133–176.
29. Shu H.J., Isenberg K., Cormier R.J., Benz A., Zorumski C.F. Expression of fructose sensitive glucose transporter in the brains of fructose-fed rats. *Neuroscience*, 2006;140: 889–895.
30. Slingerland A.S., Nuboer R., Hadders-Algra M., Hattersley A.T., Bruining G.J. Improved motor development and good long-term glycaemic control with sulfonylurea treatment in a patient with the syndrome of intermediate developmental delay, early-onset generalised epilepsy and neonatal diabetes associated with the V59M mutation in the KCNJ11 gene. *Diabetologia*. Springer-Verlag; 2006;49: 2559–2563.
31. Strachan M.W., Deary I.J., Ewing F.M., Frier B.M. Is type II diabetes associated with an increased risk of cognitive dysfunction? A critical review of published studies. *Diabetes Care*, 1997;20:438–445.
32. Stranahan A.M., Norman E.D., Lee K., et al Diet-induced insulin resistance impairs hippocampal synaptic plasticity and cognition in middle-aged rats. *Hippocampus.*, 2008,18:1085–1088.
33. Tournier N., Saba W., Cisternino S. et al Effects of selected OATP and/or ABC transporter inhibitors on the brain and whole-body distribution of glyburide. *AAPS J.* Springer US; 2013, 15: 1082–1090.
34. Xu W.L., Qiu C.X., Wahlin A., Winblad B., Fratiglioni L. Diabetes mellitus and risk of dementia in the Kungsholmen project: a 6-year follow-up study. *Neurology*, 2004, 63(7):1181–1186.

-
35. *Zucker R.S., Regehr W.G.* Short-term synaptic plasticity. *Annu. Rev. Physiol.*, 2002, 64:355–405.
 36. *Zwaveling-Soonawala N., Hagebeuk E.E., Slingerland A.S., et al* Successful transfer to sulfonylurea therapy in an infant with developmental delay, epilepsy and neonatal diabetes (DEND) syndrome and a novel ABCC8 gene mutation. *Diabetologia*, Springer-Verlag; 2011, 54: 469–471.