


Интраназальный инсулин в коррекции когнитивных нарушений при центральной инсулинорезистентности

© Р.А. Исаева, З.Р. Алиметова 

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Российская Федерация

Аннотация


Определение высокой концентрации инсулиновых рецепторов в головном мозге опровергло представление о центральной нервной системе как инсулиннезависимом органе и положило начало концепции центральной инсулиновой сигнализации. В настоящее время показано, что инсулин модулирует нейрональную активность, синаптическую пластичность, память и метаболизм. При этом дефицит инсулина или резистентность к нему, напротив, приводят к когнитивным нарушениям, что продемонстрировано при сахарном диабете 2-го типа (СД 2), болезни Альцгеймера (БА) и других патологиях. Выявлено, что центральная инсулинорезистентность при СД 2 не всегда вторична периферической и может возникать самостоятельно, как это показано при БА. В настоящем обзоре подробно анализируются перспективы интраназального введения инсулина (ИВИ) как инновационного метода прямой церебральной доставки инсулина, обходящего гематоэнцефалический барьер по ольфакторным путям. Этот подход использует анатомическую особенность обонятельного эпителия: здесь отсутствует полноценный гематоэнцефалический барьер, что позволяет молекулам инсулина проникать напрямую в мозг через перинеуральные пространства аксонов обонятельного нерва и сосудистую сеть обонятельной луковицы. Ключевые преимущества ИВИ – минимальная системная абсорбция, что минимизирует периферические эффекты, и полное отсутствие риска гипогликемии даже при многократном применении, в отличие от подкожных или внутривенных инъекций. Рандомизированные контролируемые исследования убедительно подтверждают эффективность ИВИ: у пациентов с СД 2 наблюдается улучшение памяти и перфузии в островковой доле, при БА – ускорение походки, усиление церебрального кровотока, улучшение функциональной связности в состоянии покоя, снижение индекса HOMA-IR и сохранение когнитивных функций, дополнительно демонстрируется моторный прогресс при болезни Паркинсона и уменьшение частоты послеоперационной когнитивной дисфункции. ИВИ позиционируется как инновационная стратегия снижения центральной инсулинорезистентности, улучшающая когнитивные функции у различных пациентов. Однако, несмотря на обнадеживающие результаты предварительных рандомизированных контролируемых исследований, демонстрирующих безопасность, переносимость и терапевтический потенциал ИВИ, для его полноценного внедрения в клиническую практику требуется проведение дальнейших исследований.

Ключевые слова: инсулин, интраназальное введение, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2-го типа, болезнь Альцгеймера, когнитивная дисфункция

Для цитирования: Исаева Р.А., Алиметова З.Р. Интраназальный инсулин в коррекции когнитивных нарушений при центральной инсулинорезистентности. *Consilium Medicum*. 2026;28(4):253–257. DOI: 10.26442/20751753.2026.4.203632

REVIEW

Intranasal insulin in the correction of cognitive impairments with central insulin resistance. A review

© Regina A. Isaeva, Zulfiya R. Alimetova 

Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

Abstract

The discovery of high concentrations of insulin receptors in the brain has refuted the notion of the central nervous system as an insulin-independent organ and laid the foundation for the concept of central insulin signaling. Currently, insulin has been shown to modulate neuronal activity, synaptic plasticity, memory, and metabolism. Conversely, insulin deficiency or resistance leads to cognitive impairments, as demonstrated in type 2 diabetes mellitus (T2DM), Alzheimer's disease (AD), and other pathologies. It has been established that central insulin resistance in T2DM is not always secondary to peripheral resistance and can arise independently, as observed in AD. This review provides a detailed analysis of the prospects of intranasal insulin administration (INI) as an innovative method for direct cerebral delivery of insulin, bypassing the blood-brain barrier via olfactory pathways. This approach leverages the anatomical feature of the olfactory epithelium, where a fully formed the blood-brain barrier is absent, allowing insulin molecules to penetrate directly into the brain through perineuronal spaces of olfactory nerve axons and the vascular network of the olfactory bulb. The key advantages of INI include minimal systemic absorption, which minimizes peripheral effects, and the complete absence of hypoglycemia risk even with repeated administration, unlike subcutaneous or intravenous injections. Randomized controlled trials convincingly confirm the efficacy of INI: in patients with T2DM, improvements in memory and perfusion in the insular cortex are observed; in AD, acceleration of gait, enhanced cerebral blood flow, improved resting-state functional connectivity, reduced HOMA-IR index, and preservation of cognitive functions are noted; additionally, motor progress in Parkinson's disease and reduced incidence of postoperative cognitive dysfunction are demonstrated. INI is positioned as an innovative strategy to reduce central insulin resistance and improve cognitive functions in various patient populations. However, despite promising results from preliminary randomized controlled trials demonstrating the safety, tolerability, and therapeutic potential of INI, further studies are required for its full integration into clinical practice.

Keywords: insulin, intranasal administration, insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, Alzheimer disease, cognitive dysfunction

For citation: Isaeva RA, Alimetova ZR. Intranasal insulin in the correction of cognitive impairments with central insulin resistance. A review. *Consilium Medicum*. 2026;28(4):253–257. DOI: 10.26442/20751753.2026.4.203632

Введение

Впервые высокую концентрацию инсулина и его рецепторов в головном мозге выявили J. Navrankova и соавт. в 1978 г. Сам инсулин обнаружили в мозге крыс в концентрациях, в среднем в 10 раз превышающих его концентрацию в плазме [1]. В 1981 г. аналогичные рецепторы обнаружены в человеческом мозге. Это открытие опровергло догму о мозге как инсулиннезависимом органе, положив начало концепции центральной инсулиновой сигнализации.

При изучении молекулярных процессов инсулиновой сигнализации в головном мозге показано, что они имеют значительные параллели с периферическими тканями, но обладают уникальными возможностями. В настоящее время инсулин в головном мозге ассоциируют с ролью модулятора таких процессов, как электровозбудимость нейронов, пролиферация и дифференцировка прогениторных клеток, синаптическая пластичность, формирование памяти, секреция нейротрансмиттеров, апоптоз [2]. Недавние исследования выявили, что инсулин, специфически взаимодействуя со своими рецепторами в центральной нервной системе (ЦНС), регулирует периферической метаболизм, влияет на когнитивные функции, пищевое поведение и массу тела, работу репродуктивной и тиреоидной систем, процессы термогенеза, обмен углеводов и липидов, активность нейротрансмиттерных систем мозга, синтез фосфолипидов и холестерина, а также функциональную активность митохондрий в нейронах головного мозга [3].

При этом известно, что при сахарном диабете 2-го типа (СД 2), нейродегенеративных заболеваниях, как, например, болезнь Альцгеймера (БА) и болезнь Паркинсона (БП), а также в острых состояниях, таких как черепно-мозговая травма и ишемический инсульт, может развиваться нарушение биологического ответа на инсулин [4].

Развитие центральной ИР при СД 2

СД 2 – одно из самых частых хронических заболеваний, отличающееся устойчивой гипергликемией из-за инсулинорезистентности (ИР) и относительного дефицита инсулина. Накопленные данные свидетельствуют о том, что СД 2 – значимый фактор риска развития когнитивных нарушений, которые в дальнейшем могут приводить к развитию деменции. Также отмечено, что у пациентов с СД 2 риск деменции возрастает в 1,5–2 раза по сравнению со здоровыми людьми [5]. Механизмы, посредством которых СД 2 может влиять на возникновение и развитие когнитивных нарушений, до конца не изучены. К наиболее значимым из них относят нарушение нейрогенеза, нарушение целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), системные воспалительные реакции, гипер- и гипогликемию, ИР, дисфункцию сосудов микроциркуляторного русла и повышение уровня глюкокортикостероидов [5].

Современные данные указывают на доминирующую роль ИР в формировании СД 2. Согласно текущим представлениям патогенез не менее 3 из 11 ключевых механизмов напрямую ассоциирован с ИР: сниженное поглощение глюкозы скелетными мышцами и адипоцитами, а также усиленный глюконеогенез в гепатоцитах [6]. Однако стоит отметить, что ИР, которая лежит в основе патогенеза СД 2, проявляется снижением чувствительности рецепторов к действию гормона не только периферических тканей, но и ЦНС. При этом центральная ИР не обязательно развивается вторично по отношению к периферической и может возникать самостоятельно, даже при ее отсутствии, что продемонстрировано, в частности, на примере БА [7]. Инсулиновые рецепторы головного мозга в высокой концентрации присутствуют в обонятельной луковице, гипоталамусе, мозжечке, а также в областях, отвечающих за формирование памяти, таких как гиппокамп и связанные с ним лимбические структуры мозга [8].

Снижение ответа выражалось в уменьшении концентрации активных фосфорилированных компонентов инсулиновой сигнальной системы. ИР в ЦНС, аналогично периферической, характеризуется снижением чувствительности рецепторов инсулина к лиганду, что приводит к нарушению каскадов внутриклеточной сигнализации. ИР в ЦНС возникает вследствие снижения функциональности элементов инсулинового сигнального каскада в нейронах, прежде всего рецепторов инсулина и связанных с ними субстратов (белков IRS2), на фоне активации ингибиторов этой сигнальной системы [9].

Влияние ИВИ на когнитивные функции при СД 2

В связи с прогрессирующим ростом распространенности СД 2 и его выраженным отрицательным влиянием на когнитивные функции изучение потенциальных терапевтических стратегий, включая интраназальное введение инсулина (ИВИ), представляет собой актуальную задачу для минимизации когнитивных нарушений у пациентов этой группы. Традиционная инсулинотерапия, основанная на подкожном введении препарата, обладает ограниченной возможностью для устранения дефицита инсулина в ЦНС.

ИВИ рассматривается как один из перспективных подходов к коррекции церебральной ИР, поскольку обеспечивает преимущественно центральное действие гормона при минимальном влиянии на периферический углеводный обмен. Исследования на людях показали, что инсулин, введенный интраназально, может обходить ГЭБ и достигать ЦНС в течение 1 ч после введения [10]. При таком способе доставки инсулин транспортируется из полости носа в головной мозг по вне- и внутриаксональным путям, минуя ГЭБ, что позволяет значительно повысить его концентрацию в ЦНС без эквивалентного роста уровня гормона в системном кровотоке. Клинические и экспериментальные исследования показывают, что интраназальный инсулин практически не вызывает клинически значимой гипогликемии, так как системная экспозиция препарата остается низкой и профиль его действия близок к физиологической пульсовой секреции. Это создает возможность длительного применения ИВИ для модуляции инсулиновой сигнальной системы в мозге (в том числе при когнитивных нарушениях и нейродегенеративных заболеваниях) при удовлетворительном профиле безопасности и отсутствии выраженных периферических гипогликемических эпизодов [11].

Многочисленные рандомизированные контролируемые исследования подтверждают эффективность интраназального инсулина у пациентов с когнитивными нарушениями с СД 2. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 2014 г. (n=29: 15 пациентов с СД 2 и 14 здоровых) оценивали влияние однократного ИВИ в дозе 40 МЕ на вазореактивность и когнитивные функции с использованием магнитно-резонансной томографии (3 Тесла) и нейропсихологических тестов.

ИВИ хорошо переносилось, не влияло на глюкозу крови и не вызывало побочных эффектов. У всех участников улучшилась зрительно-пространственная память ($p \leq 0,05$), у пациентов с СД 2 отмечено более выраженное усиление перфузии в островковой доле ($p = 0,0003$) по сравнению с контролем. Когнитивные улучшения (память у пациентов с СД 2: $R(2) = 0,44$, $p = 0,0098$, беглость речи у здоровых: $R(2) = 0,64$, $p = 0,0087$) коррелировали с вазодилатацией в бассейне средней мозговой артерии [12].

С 2015 г. проводится проспективное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое двухцентровое исследование с участием 210 субъектов (120 пожилых пациентов с СД 2 и 90 лиц пожилого возраста без СД 2),

распределенных по четырем группам лечения [60 человек с СД 2 на интраназальном инсулине (СД 2-ИВИ), 60 с СД 2 на плацебо, 45 контрольной группы на ИВИ и 45 контрольной группы на плацебо]. В рамках исследования оценивались долгосрочные эффекты ежедневного интраназального введения 40 МЕ человеческого инсулина в сравнении с плацебо (стерильным физиологическим раствором) в течение 24 нед терапии с последующим 24-недельным периодом наблюдения [13].

В 2022 г. V. Novak и соавт. провели рандомизированное двойное плацебо-контролируемое слепое исследование II фазы. Целью исследования MemAID послужила оценка долгосрочного влияния интраназального инсулина (40 МЕ Новолин® R ежедневно, 24 нед лечения + 24 нед наблюдения) на когнитивные функции и походку у пожилых пациентов с СД 2 по сравнению с группой контроля, получавшей плацебо (стерильный физиологический раствор) 1 раз в день. Участники с СД 2 на ИВИ демонстрировали ускорение походки, рост мозгового кровотока и снижение плазменного инсулина. Результаты подтвердили безопасность и эффективность ИВИ, обосновывая дальнейшие исследования для терапии СД 2 и возрастных функциональных нарушений [14].

В 2025 г. исследование с ИВИ Новолина® R было продолжено. В дополнительном исследовании MemAID (24 нед, ИВИ vs плацебо, 11 пациентов с СД 2) ИВИ усилило когнитивные функции и функциональную связность в состоянии покоя (ФССП) между медиально-префронтальной корой (мПК), гиппокампом и лобными/постцентральной области ($p < 0,05$), а снижение НОМА-IR коррелировало с ростом ФССП мПК – базальные ганглии ($p < 0,05$). Результаты указывают на нейромеханизмы действия ИВИ, требующие подтверждения в крупных исследованиях [15].

Влияние ИВИ на когнитивные функции при БА

Однако влияние ИВИ доказано не только у пациентов с СД 2, но и у пациентов с БА, которая также ассоциируется с центральной ИР. При БА наблюдается дисфункция инсулиновой сигнализации в головном мозге, которая запускает каскады реакций с ингибированием фосфатидилинозитид-3 киназы (PI3K), протеинкиназы B (Akt-киназы) и активации β -киназы гликогенсинтазы (GSK- β), которая индуцирует гиперфосфорилирование тау-белка, накопление А β -олигомеров и окислительный стресс, митохондриальную дисфункцию, апоптоз, продукцию провоспалительных цитокинов и нейродегенеративные изменения [16]. В исследованиях *ex vivo* / *in vitro* на срезах мозга с БА установлено, что эквивалентная доза инсулина индуцирует значительно ослабленный фосфорилирующий отклик в патологической ткани по сравнению с мозгом здоровых субъектов сопоставимого возраста при неизменной плотности рецепторов [17]. Поэтому церебральная ИР занимает центральное место в патогенезе БА, подкрепляя концепцию БА как нейроэндокринного заболевания («диабет 3 типа») [18, 19].

Вообще интерес к церебральной инсулиновой сигнализации резко возрос после фундаментальных работ S. Craft и соавт. (1999 г.), продемонстрировавших, что инсулин улучшает декларативную память не только у здоровых индивидов, но и при легких когнитивных нарушениях и ранней стадии БА. В исследовании с участием 23 пациентов с БА и 14 здоровых субъектов сопоставимого возраста без диабета внутривенное введение инсулина по сравнению с плацебо усилило запоминание нарративов (как маркер декларативной памяти) и избирательное внимание по тесту Струпа [20].

В 2010 г. S. Benedict и соавт. в ходе систематического обзора продемонстрировали эффективность ИВИ как в улучшении памяти у здоровых индивидов и пациентов с когнитивными нарушениями (в т.ч. при БА), так и нейро-

протекции для профилактики и коррекции ИР в ЦНС и дефицита инсулиновой сигнализации, характерных для нейродегенеративных заболеваний, без побочных явлений [21].

A. Claxton и соавт. (2015 г.) при проведении рандомизированных контролируемых исследований оценили влияние ИВИ детемир длительного действия на когнитивные функции у 60 взрослых пациентов с легкими когнитивными нарушениями или легкой/умеренной БА. Участники были распределены на группы плацебо ($n=20$), группы принимающих инсулин детемир в дозе 20 МЕ ($n=21$) и 40 МЕ ($n=19$) с использованием назального устройства в течение 21 дня. Доза 40 МЕ продемонстрировала значимое улучшение зрительно-пространственной ($p < 0,04$) и вербальной рабочей памяти ($p < 0,03$), без заметных изменений в повседневной или исполнительных функциях [22].

В другом рандомизированном двойном слепом исследовании ($n=24$: 12 плацебо, 12 ИВИ 20 МЕ 2 раза в сутки, 21 день, электронный распылитель) у пациентов с БА ИВИ сохранило вербальную память ($p=0,0374$), улучшило внимание ($p=0,0108$) и функциональное состояние ($p=0,0410$) без изменений глюкозы/инсулина в плазме. ИВИ также повысило концентрацию короткой формы бета-амилоидного пептида (A β 40; $p=0,0471$) в плазме крови натощак, не повлияв на более длинную изоформу (A β 42), что привело к увеличению соотношения A β 40/42 ($p=0,0207$). Результаты пилотного исследования подтвердили перспективность ИВИ для терапии БА [23].

Эффективность ИВИ для лечения пациентов с легкими когнитивными нарушениями амнестического типа и пациентов с БА также доказана в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании S. Craft и соавт. (2012). В исследовании приняли участие 104 взрослых человека с легкими когнитивными нарушениями, вызванными амнезией ($n=64$), или с БА легкой и средней степени тяжести ($n=40$). Участники получали плацебо ($n=30$), 20 МЕ инсулина ($n=36$) или 40 МЕ инсулина ($n=38$) в течение 4 мес. 20 МЕ улучшили отсроченную память ($p < 0,05$), обе дозы сохранили функциональные способности по шкале повседневной активности при БА ($p < 0,01$) и когнитивные по когнитивной подшкале шкалы оценки БА ($p < 0,05$). Биомаркеры спинномозговой жидкости не изменились у участников, получавших инсулин в целом, но в исследовательских анализах изменения в памяти и функциях были связаны с изменениями уровня A β 42 и соотношения тау-белка к A β 42 в спинномозговой жидкости. У участников, получавших плацебо, наблюдались снижение поглощения флуоресцентной глюкозы F 18 в теменно-височной, лобной, предклиновидной и клиновидной областях, а также замедление прогрессирования ИР. Серьезных нежелательных явлений на различных дозах инсулина, связанных с лечением, не наблюдалось [24].

Использование ИВИ при лечении когнитивных дисфункций различной этиологии

ИВИ также активно изучается в клинических исследованиях как перспективное терапевтическое средство при БП, послеоперационной когнитивной дисфункции, а также при различных когнитивных расстройствах, включая легкие когнитивные нарушения и последствия черепно-мозговой травмы.

P. Novak и соавт. (2019 г.) в двойном слепом плацебо-контролируемом пилотном исследовании установили, что интраназальное введение 40 МЕ инсулина ежедневно в течение 4 нед способствует функциональному прогрессу у пациентов с БП и множественной системной атрофией по сравнению с физиологическим раствором, оценивая когнитивные и моторные параметры [25].

Y. Mi и соавт. в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании оценили эффек-

ты 7-дневного интраназального введения 40 МЕ инсулина у 116 пожилых пациентов. Частота послеоперационной когнитивной дисфункции на 7-е сутки составила 20,8% в группе инсулина против 45,1% в группе плацебо ($p=0,008$) с лучшими показателями памяти и языковых функций ($p<0,05$). Кроме того, отмечено снижение уровня фактора некроза опухоли α и С-реактивного белка на 3-и и 7-е сутки ($p<0,05$). В ходе исследования выявлено, что ИВИ снизило частоту послеоперационной когнитивной дисфункции и уменьшило уровень периферического воспаления у пожилых пациентов с метаболическим синдромом [26].

С. Benedict и соавт. в двойном слепом исследовании оценили эффекты 8-недельного ИВИ (4×40 МЕ/сут) на декларативную память, внимание и настроение у 38 здоровых добровольцев. Отмечено значимое улучшение отсроченного воспроизведения слов (инсулин – $6,20\pm 1,03$ слова против плацебо – $2,92\pm 1,00$; $p<0,05$) без изменений уровня глюкозы и инсулина в плазме. Более того, испытуемые после введения инсулина сообщали о признаках улучшения настроения, таких как снижение гнева ($p<0,02$) и повышение уверенности в себе ($p<0,03$). Результаты указывают на прямое воздействие длительного ИВИ на функции головного мозга, улучшающее память и настроение при отсутствии системных побочных эффектов [27].

Заключение

Таким образом, за последнее десятилетие концепция роли инсулина существенно эволюционировала, раскрыв его ключевые функции в ЦНС и вклад нарушений центральной инсулиновой сигнализации в патогенез метаболических и нейродегенеративных патологий. ИВИ позиционируется как инновационная терапевтическая стратегия коррекции когнитивных дефицитов не только при СД 2, но и при БА, БП и других нейродегенеративных состояниях с когнитивной дисфункцией. Среди ключевых преимуществ ИВИ выделяются прямая церебральная доставка с обходом ГЭБ, низкий риск системных нежелательных явлений и высокий профиль безопасности, а также комплексное улучшение памяти, исполнительных функций и внимания, нормализация мозгового кровотока и функциональной связности сетей с потенциалом одновременной модуляции метаболических и когнитивных нарушений. Необходимы многоцентровые исследования фаз III/IV для оценки долгосрочной эффективности, безопасности и стратификации пациентов, что позволит внедрить ИВИ в клиническую практику для терапии когнитивных расстройств при состояниях, связанных с центральной ИР.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Р.А. Исаева – курация данных, исследование, управление проектом, ресурсы, написание – первоначальный вариант; З.Р. Алиметова – концептуализация, формальный анализ, исследование, методология, управление проектом, ресурсы, надзор, написание – рецензирование и редактирование.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. R.A. Isaeva – data curation, investigation, project administration, resources, writing – original draft preparation; Z.R. Alimetova – conceptualization, formal analysis, investigation, methodology, project administration, resources, supervision, writing – review & editing.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Раскрытие информации об использовании ИИ. При написании статьи ИИ не использовался.

Disclosing the use of AI. No AI was used when writing the article.

Литература/References

- Havrankova J, Brownstein M, Roth J. Insulin and insulin receptors in rodent brain. *Diabetologia*. 1981;20(Suppl. 1):268-73. DOI:10.1007/BF00254492
- Салмина А.Б., Яузина Н.А., Кувачева Н.В., и др. Инсулин и инсулинорезистентность: новые молекулы-маркеры и молекулы-мишени для диагностики и терапии заболеваний центральной нервной системы. *Бюллетень сибирской медицины*. 2013;12(5): 104-18 [Salmina AB, Yauzina NA, Kuvacheva NV, et al. Insulin and insulin resistance: new molecule markers and target molecule for the diagnosis and therapy of diseases of the central nervous system. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2013;12(5):104-18 (in Russian)]. DOI:10.20538/1682-0363-2013-5-104-118
- Шпак А.О., Деркач К.В., Суркова Е.В., Беспалов А.И. Перспективы применения интраназально вводимого инсулина для коррекции метаболических и гормональных нарушений при сахарном диабете и метаболическом синдроме. *Проблемы эндокринологии*. 2019;65(5): 389-95 [Shpakov AO, Derkach KV, Surkova EV, Bepalov AI. Perspectives of application of intranasally administered insulin for correction of metabolic and hormonal disorders in diabetes mellitus and metabolic syndrome. *Problems of Endocrinology*. 2019;65(5):389-95 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl9960
- Pomytkin I, Pinelis V. Review brain insulin resistance: focus on insulin receptor-mitochondria interactions. *Life (Basel)*. 2021;11(3):262. DOI:10.3390/life11030262
- Остроумова О.Д., Суркова Е.В., Ших Е.В., и др. Когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом 2 типа: распространенность, патогенетические механизмы, влияние противодиабетических препаратов. *Сахарный диабет*. 2018;21(4):307-18 [Ostroumova OD, Surkova EV, Chikh EV, et al. Cognitive impairment in patients with type 2 diabetes mellitus: prevalence, pathogenetic mechanisms, the effect of antidiabetic drugs. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(4):307-18 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM9660
- Демидова Т.Ю., Зенина С.Г. Роль инсулинорезистентности в развитии сахарного диабета и других состояний. Современные возможности коррекции. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;3(10-2):116-22. EDN:JFSJZA [Demidova TYu, Zenina SG. Insulin resistance and its role in the development of diabetes and other conditions. current modalities to improve insulin sensitivity. *RMZh. Russian Medical Inquiry*. 2019;3(10-2):116-22 (in Russian)].
- Talbot K, Wang HY. The nature, significance, and glucagon-like peptide-1 analog treatment of brain insulin resistance in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2014;10(1 Suppl.):S12-25. DOI:10.1016/j.jalz.2013.12.007
- Unger JW. Insulin receptors and signal transduction proteins in the hypothalamo-hypophyseal system: a review on morphological findings and functional implications. *Histol Histopathol*. 1998;13(4):1215-24. DOI:10.14670/HH-13.1215
- Суркова Е.В., Деркач К.В., Беспалов А.И., Шпак А.О. Перспективы применения интраназально вводимого инсулина для коррекции когнитивных нарушений, в том числе при сахарном диабете. *Проблемы эндокринологии*. 2019;65(1):57-65 [Surkova EV, Derkach KV, Bepalov AI, Shpakov AO. Prospects of intranasal insulin for correction of cognitive impairments, in particular those associated with diabetes mellitus. *Problems of Endocrinology*. 2019;65(1):57-65 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl9755
- Born J, Lange T, Kern W, et al. Sniffing neuropeptides: a transnasal approach to the human brain. *Nat Neurosci*. 2002;5(6):514-6. DOI:10.1038/nn849
- Gaddam M, Singh A, Jain N, et al. A Comprehensive Review of Intranasal Insulin and Its Effect on the Cognitive Function of Diabetics. *Cureus*. 2021;13(8):e17219. DOI:10.7759/cureus.17219
- Novak V, Milberg W, Hao Y, et al. Enhancement of vasoreactivity and cognition by intranasal insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37(3):751-9. DOI:10.2337/dc13-1672
- Galindo-Mendez B, Trevino JA, McGlinchey R, et al. Memory advancement by intranasal insulin in type 2 diabetes (MemAID) randomized controlled clinical trial: design, methods and rationale. *Contemp Clin Trials*. 2020;89:105934. DOI:10.1016/j.cct.2020.105934
- Novak V, Mantzoros CS, Novak P, et al. MemAID: Memory advancement with intranasal insulin vs. placebo in type 2 diabetes and control participants: a randomized clinical trial. *J Neurol*. 2022;269(9):4817-35. DOI:10.1007/s00415-022-11119-6
- Zhang Z, Novak V, Novak P, et al. Intranasal insulin enhances resting-state functional connectivity in Type 2 Diabetes. *PLoS One*. 2025;20(5):e0324029. DOI:10.1371/journal.pone.0324029
- Dahiya M, Yadav M, Goyal C, et al. Insulin resistance in Alzheimer's disease: signalling mechanisms and therapeutics strategies. *Inflammopharmacol*. 2025;33(4):1817-31. DOI:10.1007/s10787-025-01704-2
- Помыткин И.А., Красильникова И.А., Пинелис В.Г., Каркищенко Н.Н. Инсулиновый рецептор в мозге: новая мишень в лечении центральной инсулиновой резистентности. *Биомедицина*. 2018;(3):17-34. EDN:YKJWXZ [Pomytkin IA, Krasilnikova IA, Pinelis VG, Karkischenko NN. Insulin signaling system in the brain: new target in the treatment of central insulin resistance. *Biomedicine*. 2018;(3):17-34 (in Russian)].

18. Kciuk M, Kruczowska W, Gałęziewska J, et al. Alzheimer's Disease as Type 3 Diabetes: Understanding the Link and Implications. *Int J Mol Sci.* 2024;25(22):11955. DOI:10.3390/ijms252211955
19. Yoon JH, Hwang J, Son SU, et al. How Can Insulin Resistance Cause Alzheimer's Disease? *Int J Mol Sci.* 2023;24(4):3506. DOI:10.3390/ijms24043506
20. Craft S, Asthana S, Newcomer JW, et al. Enhancement of memory in Alzheimer disease with insulin and somatostatin, but not glucose. *Arch Gen Psychiatry.* 1999;56(12):1135-40. DOI:10.1001/archpsyc.56.12.1135
21. Benedict C, Frey WH 2nd, Schiöth HB, et al. Intranasal insulin as a therapeutic option in the treatment of cognitive impairments. *Exp Gerontol.* 2011;46(2-3):112-5. DOI:10.1016/j.exger.2010.08.026
22. Claxton A, Baker LD, Hanson A, et al. Long-Acting Intranasal Insulin Detemir Improves Cognition for Adults with Mild Cognitive Impairment or Early-Stage Alzheimer's Disease Dementia. *J Alzheimers Dis.* 2015;44(3):897-906. DOI:10.3233/JAD-141791
23. Reger MA, Watson GS, Green PS, et al. Intranasal insulin improves cognition and modulates beta-amyloid in early AD. *Neurology.* 2008;70(6):440-8. DOI:10.1212/01.WNL.0000265401.62434.36
24. Craft S, Baker LD, Montine TJ, et al. Intranasal insulin therapy for Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment: a pilot clinical trial. *Arch Neurol.* 2012;69(1):29-38. DOI:10.1001/archneurol.2011.233
25. Novak P, Maldonado D, Novak V. Safety and preliminary efficacy of intranasal insulin for cognitive impairment in Parkinson disease and multiple system atrophy: A double-blinded placebo-controlled pilot study. *PLoS One.* 2019;14(4):e0214364. DOI:10.1371/journal.pone.0214364
26. Mi Y, Wen O, Ge L, et al. Protective effect of intranasal insulin on postoperative cognitive dysfunction in elderly patients with metabolic syndrome undergoing noncardiac surgery: a randomized clinical trial. *Aging Clin Exp Res.* 2023;35(12):3167-78. DOI:10.1007/s40520-023-02593-7
27. Benedict C, Hallschmid M, Hatke A, et al. Intranasal insulin improves memory in humans. *Psychoneuroendocrinology.* 2004;29(10):1326-34. DOI:10.1016/j.psyneuen.2004.04.003

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Алиметова Зульфия Раисовна** – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет». E-mail: alzburg@mail.ru

Исаева Регина Алексеевна – ординатор каф. эндокринологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»

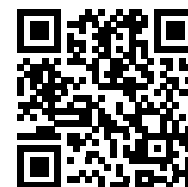
✉ **Zulfiya R. Alimetova** – Cand. Sci. (Med.), Kazan State Medical University. E-mail: alzburg@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8941-6026

Regina A. Isaeva – Clinical Resident, Kazan State Medical University. ORCID: 0000-0003-4366-6315

Статья поступила в редакцию / Submitted: 31.01.2026

Поступила после рецензирования / Submitted after peer review: 11.03.2026

Принята к печати / Accepted for publication: 28.04.2026



OMNIDOCTOR.RU