

НЕЙРОСЕТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ СОЧЕТАНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

В. Ф. Фокин✉, Н. В. Пономарева, Р. Н. Коновалов, А. А. Шабалина, Р. Б. Медведев, О. В. Лагода, А. И. Боровова, М. В. Кротенкова, М. М. Танашян

Научный центр неврологии, Москва, Россия

Хроническая ишемия головного мозга (ХИМ), осложненная сахарным диабетом 2-го типа (СД2), характеризуется более тяжелым течением, связанным с хронической гипергликемией. Цель работы — исследовать организацию коннективности нейросетей мозга по данным функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) покоя у пациентов с ХИМ, страдающих диабетом 2-го типа, по сравнению с больными ХИМ без диабета. В исследовании приняли участие 257 пациентов: 81 мужчина и 176 женщин в возрасте 50–85 лет с ХИМ, часть из которых болели СД2. Оценивали метаболические показатели, состояние мозгового кровообращения, а также когнитивные функции. С помощью фМРТ покоя анализировали коннективную организацию нейросетей мозга. У больных ХИМ с СД2 показатели коннективности ряда нейросетей мозга с учетом поправки на множественность сравнений FDR (False discovery rate) статистически достоверно снижены (p (FDR) < 0,05) по сравнению с больными ХИМ без СД2. Это коннективности речевой нейросети правого полушария с парагиппокампальной областью левого полушария и с угловой извилиной правого полушария, которая является составной частью сети пассивного режима работы мозга. Коннективность передней поясной извилины, входящей в салиентную нейросеть, с верхней височной извилиной была значимо ниже у больных ХИМ с СД2. Достоверные изменения затрагивают и мозжечковые сети. В целом, размер и нормированная интенсивность большинства исследованных нейросетей покоя ниже у больных ХИМ с диабетом.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, сахарный диабет 2-го типа, функциональная МРТ покоя, коннективность, размер и интенсивность нейросетей

Финансирование: работа поддержана грантом РФФ 22-15-00448.

Вклад авторов: В. Ф. Фокин — написание статьи; Н. В. Пономарева — дизайн физиологических и нейропсихологических исследований, общий дизайн работы; Р. Н. Коновалов — дизайн нейровизуализационных исследований; А. А. Шабалина — биохимические исследования; Р. Б. Медведев — доплерографические исследования; О. В. Лагода — клинические исследования; А. И. Боровова — психофизиологические исследования; М. В. Кротенкова — руководство нейровизуализационными исследованиями; М. М. Танашян — руководство клиническими исследованиями, общий дизайн работы.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено локальным этическим комитетом Научного центра неврологии (протокол № 5-6/22 от 1 июня 2022 г.). Получено информированное согласие всех участников обследований.

✉ **Для корреспонденции:** Виталий Федорович Фокин
Волоколамское шоссе, д. 80, г. Москва, 125367, Россия; fvf@mail.ru

Статья получена: 14.09.2023 **Статья принята к печати:** 22.09.2023 **Опубликована онлайн:** 31.10.2023

DOI: 10.24075/vrgmu.2023.042

CEREBRAL NEURAL NETWORKS IN CASES OF CONCOMITANT CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Fokin VF✉, Ponomareva NV, Konovalov RN, Shabalina AA, Medvedev RB, Lagoda OV, Boravova AI, Krotenkova MV, Tanashyan MM

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

With type 2 diabetes mellitus (DM2) as a concomitant disease, chronic cerebral ischemia (CCI) has a more severe course because of chronic hyperglycemia. Using resting state functional MRI (fMRI) data, this study aimed to investigate connectivity of cerebral neural networks in patients that have CCI with DM2 and without DM2. The study involved 257 CCI patients (81 male and 176 female, aged 50–85 years) some of whom had DM2. We assessed metabolic parameters, state of cerebral circulation, and cognitive functions. Resting fMRI was used for the analysis of structure of connectivity of cerebral neural networks. With false discovery rate (FDR) factored in, CCI patients with DM2 had values of some indicators of connectivity of cerebral neural networks at a level significantly lower than CCI patients without DM2 (p (FDR) < 0.05). Namely, the indicators in question were those of connectivity of right hemisphere's speech neural network, left hemisphere's parahippocampal region, and angular gyrus of the right hemisphere, which is an integral part of the brain's passive mode network. Also, CCI patients with DM2 had significantly poorer connectivity of anterior cingulate gyrus, part of the salient neural network, and superior temporal gyrus. There are significant changes in the cerebellar networks, too. Overall, the size and intensity of most of the neural networks studied in resting state are lower in CCI patients with DM2.

Keywords: chronic cerebral ischemia, type 2 diabetes mellitus, resting state functional MRI, connectivity, size and intensity of neural networks

Funding: the study was supported through the grant by RSF 22-15-00448.

Author contribution: Fokin VF — article authoring; Ponomareva NV — design of physiological and neuropsychological tests, general design of the study; Konovalov RN — design of neuroimaging evaluation; Shabalina AA — biochemical tests; Medvedev RB — dopplerography; Lagoda OV — clinical tests; Boravova AI — psychophysiological tests; Krotenkova MV — management of neuroimaging evaluation; Tanashyan MM — management of clinical tests, general design of the study.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the local Ethical Committee of the Research Center of Neurology (Minutes #5-6/22 of June 1, 2022). All participants submitted signed informed consent forms.

✉ **Correspondence should be addressed:** Vitaly Fedorovich Fokin
Volokolamskoye shosse, 80, Moscow, 125367, Russia; fvf@mail.ru

Received: 14.09.2023 **Accepted:** 22.09.2023 **Published online:** 31.10.2023

DOI: 10.24075/brsmu.2023.042

Хроническая ишемия мозга (ХИМ) — заболевание, при котором происходит снижение притока крови к мозгу по магистральным и мелким артериям головы, что приводит к различным нарушениям работы мозга. ХИМ, как правило, развивается в пожилом и старческом возрасте. Обычно

это сопровождается сужением и потерей эластичности артерий, снабжающих мозг кровью, вследствие атеросклероза, гипертонии, диабетической ангиопатии и других патологических процессов. Коморбидность ХИМ и сахарного диабета второго типа (СД2) — распространенное

явление. СД2 усугубляет ишемическое повреждение головного мозга, однако влияние этой коморбидности на коннективную организацию мозга изучено недостаточно [1].

Избыток глюкозы у больных СД2 может вызвать дегенерацию нейронов и связанные с этим неврологические заболевания и когнитивные нарушения. Высокий уровень глюкозы в крови влияет на клетки, которые имеют ограниченную способность регулировать потребление глюкозы. Это, в первую очередь, эндотелиальные клетки, как и нейроны периферической и центральной нервной системы [2]. Скачки уровня глюкозы влияют на микроглиальную активность, которая способствует развитию воспалительных процессов [3]. Хроническая гипергликемия приводит к ряду патофизиологических изменений, усиливающих ее токсическое воздействие на клетки, ткани и системы органов. Некоторые нейроны начинают избыточно выделять нейромедиаторы, например, глутамат — один из наиболее распространенных возбуждающих нейромедиаторов, способный оказывать эксайтотоксическое действие [4]. Избыток глюкозы приводит к снижению способности нейронов к обработке информации и нарушению межнейронных контактов. Отчасти это может быть связано со снижением уровня глюкозы в межклеточном пространстве, что влияет на взаимодействие между нейронами [5–7]. Существуют данные, свидетельствующие о том, что мозг играет активную роль в гомеостазе глюкозы, однако относительная важность данного фактора по сравнению с другими пока неясна [8].

Глюкоза переносится в клетки мозга с помощью транспортеров. Glut1 и Glut2 — белки-транспортеры глюкозы, участвующие в процессе переноса глюкозы через клеточные мембраны. У пациентов с диабетом 2 типа инсулинорезистентность может нарушать способность глюкозы поступать в клетки мозга, что приводит к снижению церебрального энергетического обмена. Исследования с использованием позитронно-эмиссионной томографии показали, что у таких лиц наблюдается снижение метаболизма глюкозы в определенных областях мозга, таких как префронтальная кора и гиппокамп. Эти области важны для когнитивных функций, памяти и принятия решений. Например, показано, что у пациентов с диабетом 2-го типа снижен метаболизм глюкозы в префронтальной коре головного мозга по сравнению со здоровыми людьми, с чем связаны более низкие показатели в когнитивных тестах. Есть также сведения о том, что в мозге пациентов с диабетом 2 типа возможно нарушение функции митохондрий. Было обнаружено, что у таких пациентов функция митохондрий в головном мозге снижена по сравнению со здоровыми людьми, с чем связано ухудшение когнитивных способностей [9–12].

Нарушение метаболизма глюкозы сопровождается перестройкой межнейронных связей, изучение

которых необходимо для понимания работы мозга больных ХИМ с СД2. Этому способствуют исследования, выполненные с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) — современного метода нейровизуализации, позволяющего изучать коннективность, или функциональную связанность, между различными областями мозга, без чего в настоящее время невозможен дальнейший прогресс неврологии [13]. Существует большое количество литературы об особенностях структурно-функциональной организации мозга у больных ХИМ и СД2, однако изменение функциональной коннективности мозга у таких пациентов по данным фМРТ покоя изучено недостаточно. BOLD-сигнал — это соотношение между окисленными и восстановленными формами гемоглобина. Предполагается, что синхронизация BOLD-сигналов в разных областях мозга отражает синхронизацию нейронной активности в этих областях. Данный подход доказал свою эффективность на практике, что позволяет изучать коммуникации между различными областями мозга. Информация, полученная с помощью оценки синхронизации BOLD-сигнала, дает количественную оценку силы межнейронных связей, а также указывает на знак такого взаимодействия.

При ХИМ нарушение церебрального кровообращения может иметь значительные последствия для работы центральной нервной системы, включая снижение когнитивных способностей и повышенный риск инсульта. Коморбидность с СД2 увеличивает риск микрососудистых и макрососудистых осложнений, включая ишемический инсульт, а также болезнь мелких сосудов, что значительно усиливает общий патогенный эффект васкулярной дисфункции и снижает эффективность взаимодействия между различными областями мозга [14].

Цель работы — исследовать организацию коннективности нейросетей мозга по данным фМРТ покоя у пациентов с ХИМ, страдающих диабетом 2-го типа, по сравнению с больными ХИМ без диабета. Мы стремились понять потенциальное влияние СД2 на коннективную организацию мозга в условиях хронической ишемии и оценить роль коморбидности этих заболеваний в развитии когнитивных и других нарушений, связанных с хронической церебральной ишемией, что может послужить основой для разработки новых методов лечения и профилактики этих заболеваний.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 257 больных (81 мужчина и 176 женщин) в возрасте 50–85 лет с ХИМ (табл. 1). Часть больных, 80 человек (31%), была больна СД2. Демографические характеристики обследуемых представлены в табл. 1. Средняя давность заболевания ХИМ: $10,1 \pm 0,7$ лет.

Таблица 1. Демографические характеристики больных ХИМ с СД2 и без СД2

	Кол-во мужчин	Кол-во женщин	ИМТ тела мужчин	ИМТ тела женщин	Возраст мужчин	Возраст женщин	Образование высшее / среднее, мужчины	Образование высшее/ среднее, женщины
Больные ХИМ без СД2 (1-я группа)	59	120	$27,1 \pm 0,5$	$27,6 \pm 0,5$	$64,7 \pm 1,4$	$67,2 \pm 0,7$	*35/23	57/52
Больные ХИМ с СД2 (2-я группа)	23	57	* $30,2 \pm 1,3$	* $30,2 \pm 0,9$	$67,2 \pm 2,1$	$68,9 \pm 1,1$	*14/8	24/25

Примечания: представлены средние значения \pm стандартные ошибки.

Таблица 2. Биохимические, психометрические и гемодинамические показатели, достоверно различающиеся в двух группах больных ХИМ (с отсутствием и наличием СД2) (анализ по ANOVA), а также средние значения и стандартные ошибки показателей в этих группах больных ХИМ

	Дисперсионный анализ (ANOVA)			Среднее ± станд. ошибка	
	<i>n</i>	<i>F</i>	<i>p</i>	1-я группа	2-я группа
Глюкоза, ммоль/л	257	154,9	0	5,2 ± 0,03	7,1 ± 0,22
Триглицериды, ммоль/л	247	24,4	0,000001	1,4 ± 0,005	1,9 ± 0,12
IL6, пг/мл	112	4,1	0,045333	157,03 ± 8,2	188,95 ± 14,2
СОЭ, мм/ч	248	16,2	0,000075	14,4 ± 0,7	19,5 ± 1,1
Фибриноген, г/л	236	10,9	0,001088	3,6 ± 0,06	3,9 ± 0,08
Индекс резистентности левой СМА	92	7,8	0,006389	0,52 ± 0,009	0,57 ± 0,016
Корректируемый тест БП ($K = F/A$)	242	9,4	0,002424	0,86 ± 0,0106	0,78 ± 0,0229

Примечания: *n* — количество обследованных, *F* — коэффициент Фишера, *p* — уровень значимости, СМА — средняя мозговая артерия, БП — буквенные паттерны, *K* — коэффициент успешности выполнения корректирующего теста.

Больные ХИМ были разделены на две группы: без (группа 1) и с СД2 (группа 2). Основные этиологические причины ХИМ: атеросклероз, артериальная гипертензия (включая гипертоническую болезнь), венозная недостаточность, диабетическая ангиопатия, васкулиты различной этиологии и т. д. Давность заболевания СД2: $15,8 \pm 1,1$ лет, больные без тяжелых макрососудистых осложнений и риска тяжелой гипогликемии. Критерии включения: пациенты с начальными проявлениями и субкомпенсацией ХИМ, не нуждающиеся в постоянной опеке со стороны окружающих [15–17]. Критерии исключения: деменция выраженностью 1 балл и более по клинически-рейтинговой шкале деменции [18], наличие в анамнезе острых нарушений мозгового кровообращения, черепно-мозговых травм, тяжелая кардиальная, почечная недостаточность, некомпенсированные нарушения функций щитовидной железы. Все пациенты были правшами.

Индекс массы тела (ИМТ) был выше у больных с СД2 как мужского пола, так и женского ($p = 0,006$ и $p = 0,009$ соответственно). Доля мужчин с высшим образованием была достоверно больше, чем доля женщин в обеих группах ($p < 0,01$).

Не нашли различий статистических показателей у мужчин и женщин в обеих группах по ИМТ, возрасту, доля мужчин в обеих группах статистически не различалась. Это дает основание исследовать организацию нейросетей в объединенных группах из мужчин и женщин.

Исследование фМРТ покоя

Обследуемым (83 больных ХИМ, из них — 27 с СД2) проводили фМРТ головного мозга для получения BOLD-сигнала на магнитно-резонансном томографе Magnetom Verio (Siemens; Германия) с величиной магнитной индукции 3,0 Тл. Функциональные сканы были получены в состоянии покоя с использованием T2*-взвешенной последовательности EPI: TR = 1 500 мс, TE = 30 мс, flip angle = 70°, толщина среза — 2 мм, FOV = 190 мм, фаза FoV — 100,0%. Исследуемым предлагали инструкцию: максимально расслабиться, лежать спокойно с закрытыми глазами (для исключения стимулирования зрительного анализатора) и не думать о чем-либо конкретном. МРТ-данные обрабатывали в программе SPM12 в среде MATLAB. Используя приложение CONN-18b на платформе SPM-12, анализировали коннективность в различных нейросетях мозга. CONN-18b представляет собой инструментарий с открытым исходным кодом на базе MATLAB [19].

Проводили сравнение коннективностей в двух группах больных ХИМ, отличающихся по наличию СД2, оценивая

достоверность различий по стандартизованному коэффициенту регрессии с поправкой на множественность сравнений (FDR — False Discovery Rate) в программе CONN-18b.

Для анализа нейросетей пользовались двумя основными характеристиками: размером и интенсивностью. Эти показатели — удобные и естественные инструменты для описания графов коннективности [20–22]. Размер нейросети — количество коннективностей, связывающих ее с другими образованиями. Интенсивность нейросети — сумма, без учета знака, значений T-критерия коннективностей конкретной нейросети. Использовали нормированную коннективность — отношение интенсивности к размеру изучаемой нейросети.

Когнитивные тесты

Больные выполняли корректирующую пробу для поиска буквенных паттернов, при которой в тексте без пробелов искали в течение трех минут две рядом стоящие одинаковые буквы. Подобное тестирование основано на идее n-back теста Кирчнера при $n = 1$, поскольку при $n > 1$ испытание оказывалось трудно выполнимым для большинства пациентов. Рассчитывали эффективность выполнения теста: количество найденных буквенных паттернов (двух рядом стоящих одинаковых букв) по отношению к существующему количеству таких сочетаний и к количеству просмотренных строк, а также общее количество просмотренного текста, разность между всеми буквенными паттернами и найденным числом паттернов. Кроме того, больных обследовали с помощью теста вербальной беглости, теста на вербальную память Лурия и теста MoCA. Эти когнитивные тесты были описаны ранее [23].

Дуплексное сканирование

Оценивали линейную скорость систолического и диастолического кровотока в правой и левой внутренних сонных, средних мозговых (СМА) и плечевых артериях. Цветовое дуплексное сканирование проводили на приборе Toshiba Viamo. Величину систолической линейной скорости кровотока и индекс периферического сопротивления в артериях исследовали по общепринятой методике с помощью линейного датчика с частотой 5,0–12,0 МГц.

Биохимические исследования

У больных проводили клинический анализ крови, который включал оценку глюкозы, триглицеридов, фибриногена,

СОЭ (скорость оседания эритроцитов) и другие показатели. Уровень интерлейкинов исследовали в пробах слюны. Определение цитокинов в слюне проводили твердофазным иммуноферментным методом (ELISA) сэндвич-типа. Для определения IL6 — наборы Вектор-Бест («Вектор-Бест»; Россия). Диапазон измерения: 1–2000 пг/мл. При всех исследованиях использовали калибраторы фирм-производителей реагентов с дополнительно приобретенными калибраторами.

Исследование проводили в дублях на плашечном ридере VICTOR 2 (Perken Elmer; США) с использованием контрольных образцов с низким и высоким содержанием изучаемых параметров. У больных осуществляли сбор образцов слюны. Обследуемые не употребляли алкоголь в течение недели, а также чай или кофе за 1 ч до взятия анализа, далее сплевывали слюну в пробирку объемом не менее 1,5 мл, за 10 мин до этого прополоскав рот водой. Образцы слюны, загрязненные кровью, исключали из исследования, для определения загрязнения использовали набор иммуноферментного анализа [23]. Кроме того, регистрировали артериальное давление и частоту сердечных сокращений.

Статистическая обработка данных

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica-12 (Dell; США). Оценивали нормальность распределения по критерию Колмогорова–Смирнова. Вычисляли средние арифметические, стандартные ошибки, проводили однофакторный дисперсионный и корреляционный анализы. При анализе нейросетей вычисляли *t*-критерий по Стьюденту, использовали поправку на множественность сравнений — FDR (False Discovery Rate). Оценивали размер и нормированную интенсивность нейросетей.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Больные ХИМ двух групп (с СД2 и без) отличались по ряду биохимических, гемодинамических и когнитивных показателей, а также по характеристикам воспалительных процессов, указывающих на серьезные метаболические и иные различия в деятельности головного мозга и организма (табл. 2).

Полученные данные указывают на серьезные различия в двух группах, связанные с углеводным и липидным обменом (глюкоза, триглицериды), процессами воспаления (IL6, СОЭ), гемодинамическими показателями и когнитивными функциями. Показатели воспаления повышены в двух группах больных, однако у больных СД2 изменения более выражены. Показатели корректурного теста у больных 2-й группы (с СД2) снижены.

Таблица 3. Характеристики различий коннективностей в нейросетях, преобладающих у больных ХИМ без СД2 по сравнению с больными ХИМ с СД2

Коннективности нейросетей	<i>T</i> -критерий (71)	<i>p</i> (некорр)	<i>p</i> (FDR)
Cereb7 r — Ver45	3,99	0,0002	0,0259
AC — pSTG r	3,89	0,0002	0,0364
Language, IFG r — aPaHC	3,62	0,0006	0,0472
Language, IFG r — AG r	3,6	0,0006	0,0472

Примечания: условные обозначения те же, что на рис. 1; *T*-критерий — двухсторонний *T*-критерий Стьюдента, цифры в скобках — число степеней свободы; *p* (некорр.) — уровень значимости без поправки на множественность сравнений; *p* (FDR) — уровень значимости с поправкой на множественность сравнений (поправка на принятие ложноположительных решений).

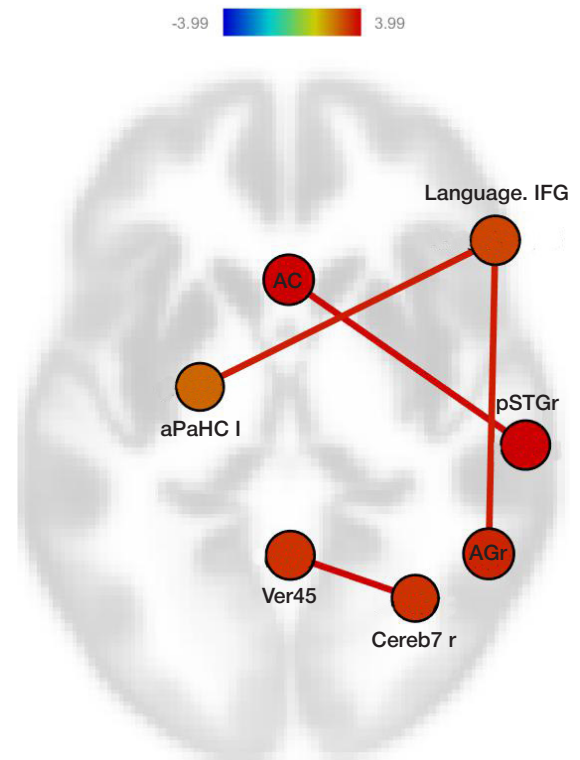


Рис. 1. Статистически значимое преобладание положительных коннективностей в группе больных ХИМ без СД2 по сравнению с больными ХИМ с СД2. Распределение коннективностей по областям мозга. Вверху — цветовая шкала *T*-критерия. Cereb — Cerebellum (мозжечок); Ver — Vermis (червь); Language — речевая нейросеть; IFG — Inferior Frontal Gyrus (нижняя лобная извилина); AC — Cingulate Gyrus, anterior division (передняя часть поясной извилины); pSTG r — Superior Temporal Gyrus, posterior division, r (верхняя височная извилина, задняя часть, правое полушарие); aPaHC I — Parahippocampal Gyrus, anterior division, Left (передняя часть парагиппокампальной извилины левого полушария); AG r — Angular Gyrus, r (угловая извилина, правое полушарие). Цифры после Cereb, Ver — области мозжечка и червя

Выявленные различия, возможно, имеют связь с организацией нейросетей. На рис. 1 и в табл. 3 приведены данные о нейросетях мозга, в которых все достоверно различающиеся коннективности были статистически значимо более высокими в группе больных ХИМ без СД2 по сравнению с группой больных ХИМ и СД2.

Таким образом, обнаружены нейросети, показатели коннективности в которых достоверно различаются с учетом поправки на множественность сравнений и уровнем значимости *p* (FDR) < 0,05 для двух групп больных. Как следует из полученных данных, измененные коннективности связаны с крупными нейронными сетями (сеть по умолчанию, салиентной, мозжечковой, речевой). Это предполагает, что потенциальные изменения организации нейросетей могут затрагивать работу этих сетей и значительные регионы мозга.

Таблица 4. Количество коннективностей (размер) и их нормированная интенсивность для нейросетей мозга, по данным фМРТ, в двух группах больных ХИМ с отсутствием СД2 и наличием диабета

Группы	Размер			Нормированная интенсивность		
	1	2	1-2	1	2	1-2
Default Mode Network, Lateral Prefrontal (L)	105	69	36	5,2	4,8	0,4
Default Mode Network, Lateral Prefrontal (R)	93	60	33	6	5,5	0,5
Sensory Motor Lateral (L)	115	90	25	7,3	6	1,3
Sensory Motor Lateral (R)	114	94	20	7,5	6,1	1,4
Visual Lateral (L)	91	72	19	5,9	5,8	0,1
Visual Lateral (R)	94	67	27	6,1	6,3	-0,2
Saliency anterior Insula (L)	95	66	29	6,9	6,7	0,2
Saliency anterior Insula (R)	108	83	25	7,1	6,7	0,4
Dorsal Attention, Frontal Eye (L)	55	32	23	5,3	3,1	2,2
Dorsal Attention, Frontal Eye (R)	86	44	42	5	4,9	0,1
Fronto Parietal, Posterior Parietal Cortex (L)	95	103	-8	6,2	4,8	1,4
Fronto Parietal, Posterior Parietal Cortex (R)	70	69	1	6,5	5,8	0,7
Language posterior, Superior Temporal Gyrus (L)	87	57	30	6,1	5,4	0,7
Language posterior, Superior Temporal Gyrus (R)	86	59	27	6,3	5,3	1
Cerebellar Anterior	97	76	21	6,5	5,1	1,4
Cerebellar Superior	112	93	19	6,5	5,5	1
Средние размеры нейросетей	93,4 ± 3,8	69,3 ± 4,5	23,7 ± 3,1	6,3 ± 0,18	5,5 ± 0,22	0,78 ± 0,16

Примечания: (L) — левое полушарие, (R) — правое полушарие; 1 и 2 — группы 1 (без СД2) и 2 (с СД2); 1-2 — разность показателей двух групп.

Поэтому можно предположить, что при СД2 перестройка связей в мозге не ограничивается только этими четырьмя коннективностями, но при данном заболевании наблюдаются и другие, возможно, менее значительные изменения в каждой сети, но характерные для большинства нейронных сетей и часто выпадающие из обсуждения. Существует два способа описания сетей — размер нейросети и ее интенсивность [24]. Второй показатель зависит от размера нейросети: чем больше размер, тем выше интенсивность. Поэтому целесообразно рассматривать нормированный показатель интенсивности нейросети (интенсивность, деленная на размер). В табл. 4 представлены эти показатели для двух групп больных.

Из полученных данных следует, что количество статистически значимых показателей коннективности, как правило, ниже у больных СД2. У этих же больных в большинстве нейросетей ниже нормированная интенсивность. Эти данные достоверны, исходя из параметрических критериев, а также непараметрических — критерия знаков, который свидетельствует о достоверном ($p < 0,01$) преобладании размера нейросетей и нормированной интенсивности у больных ХИМ без диабета по сравнению с этими же показателями у больных ХИМ с диабетом.

На рис. 2 представлено распределение коннективностей, выходящих из дорсальной сети внимания в правом полушарии.

Дорсальная сеть внимания в правом полушарии у больных ХИМ без СД2 значительно, почти в два раза, отличается по размеру от сети у группы больных ХИМ с СД2 (86 и 44). В левом полушарии она отличается несколько меньше, в 1,7 раза, однако разность нормированных интенсивностей в этой нейросети наибольшая (2,2) (табл. 4). Различия показателей коннективности этой нейросети наиболее заметны в лобной медиальной извилине левого полушария, в дорсальной сети внимания правого и левого полушария, в правой половине мозжечка, в правой теменной области и других. При этом некоторая

часть коннективностей высокой интенсивности остается стабильно высокой и у больных ХИМ с СД2. Это относится, в первую очередь, к сети дорсального внимания левого полушария, к постцентральной извилине левого полушария, к дополнительной моторной области обоих полушарий и некоторым другим образованиям.

Сопоставление данных нейросетей и значений из табл. 2 показывает, с какими изменениями в отношении углеводного, липидного обмена, воспаления, гемодинамики и когнитивных функций сопряжена реорганизация нейросетей. Дальнейшие исследования помогут выяснить, насколько сетевая реорганизация у больных СД2 может быть маркером этих изменений.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

СД2 — распространенное сопутствующее заболевание у пациентов с хронической церебральной ишемией. Согласно нашим собственным исследованиям и литературным данным, до трети пациентов с ХИМ имеют СД2 [25]. СД2 вызывает повреждение сосудистого эндотелия, который выполняет жизненно важные функции, играя паракринную, эндокринную и аутокринную роли, необходимые для поддержания нормального сосудистого баланса организма. Эндотелий регулирует целостность сосудов, их проницаемость, ангиогенез, гемостаз и иммунные реакции. Он контролирует сосудистый тонус, вазодилатацию и вазоконстрикцию, миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток, фибринолиз и тромбогенез. Нарушение эндотелиальной регуляции может привести к эндотелиальной дисфункции, которая часто наблюдается при СД2 [26]. При микрососудистых осложнениях она, в первую очередь, характеризуется снижением высвобождения NO, усилением окислительного стресса, повышением продукции факторов воспаления, экспрессией провоспалительных цитокинов и нарушением ангиогенеза [27]. По нашим данным, у пациентов ХИМ с СД2 наблюдается по сравнению с больными ХИМ без СД2

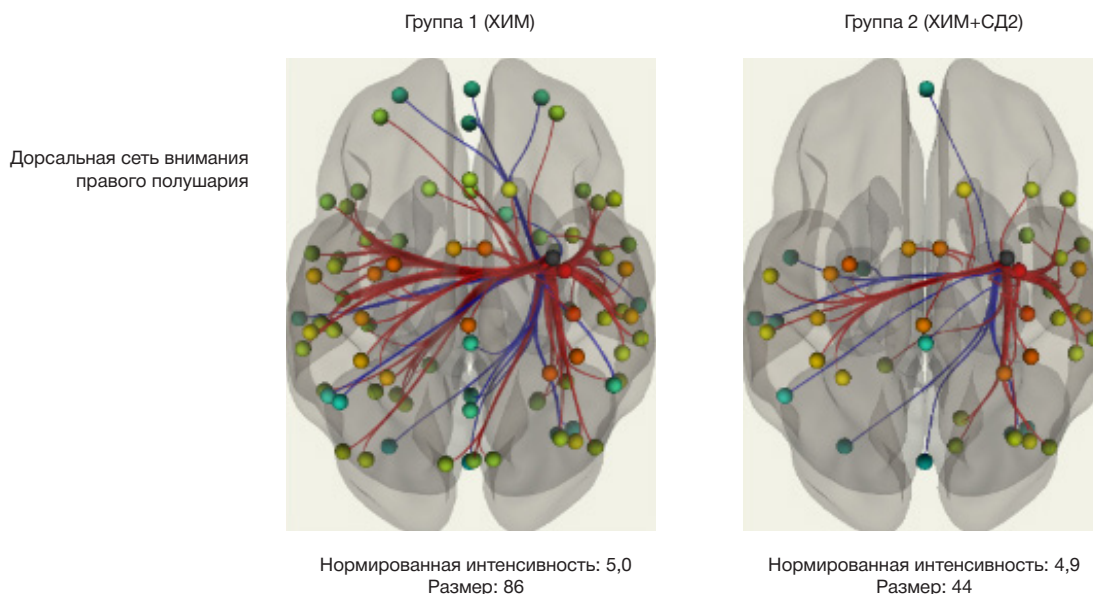


Рис. 2. Коннективности, связывающие дорсальную сеть внимания правого полушария с остальными областями мозга

повышение уровня провоспалительного интерлейкина 6 в слюне, значительное увеличение уровня СОЭ, нарушение липидного обмена, а также увеличение индекса резистентности СМА и снижение некоторых когнитивных функций [28]. Наши исследования показали, что СД2 оказывает влияние на организацию нейронных сетей, снижающую эффективность их функционирования.

По данным настоящей работы, достоверное снижение показателей коннективности у больных ХИМ с СД2 по сравнению с больными ХИМ без СД2 связано с рядом крупных нейросетей: речевая нейросеть правого полушария и ее связи с парагиппокампальной областью левого полушария и угловой извилиной правого полушария. Угловая извилина составляет часть сети пассивного режима работы мозга. Коннективность передней поясной извилины, входящей в салиентную нейросеть, с верхней височной извилиной также значимо выше у больных ХИМ без диабета. Достоверные изменения затрагивают и мозжечковые сети. Таким образом, относительно небольшое количество измененных коннективностей связано с крупными нейронными сетями: сетью по умолчанию, речевой и салиентной сетями. Это сопровождается многочисленными изменениями и в других нейронных сетях, что можно видеть по снижению нормированной интенсивности коннективных связей у больных диабетом по сравнению с больными ХИМ без СД2. У больных ХИМ, осложненной СД2, вследствие реорганизации нейросетей наблюдается почти на четверть снижение их размера. Понятно, что если скоррелированность отдельных узлов нейросети падает, то это приводит к уменьшению точности в передаче информации. Другие исследования также

показали, что СД2 может влиять на нейронные сети мозга [29, 30]. В них использовали различные методы, включая фМРТ покоя. Эти исследования позволяют предполагать, что СД2 может изменять нейронные сети, увеличивая риск значительного когнитивного снижения и деменции, что кажется вероятным из-за сокращения большого числа достоверно отличающихся от нуля показателей коннективности.

Выводы

СД2 — распространенное сопутствующее заболевание у пациентов с ХИМ, усугубляющее хроническое воспаление и эндотелиальную дисфункцию. Существенные различия наблюдали между пациентами с ХИМ, имеющими и не имеющими СД2, в отношении углеводного, липидного обмена, воспаления, гемодинамики и когнитивных функций. Маркеры воспаления повышены в двух группах больных, однако у больных ХИМ с СД2 изменения более выражены. Как и ожидалось, у пациентов с СД2 были выявлены значительные изменения в нейронных сетях, особенно в парагиппокампальной области, угловой, передней поясной и верхней височной извилинах, сетях мозжечка. Эти изменения сопровождаются уменьшением размера и интенсивности нейронных сетей, снижением их синхронизации, с чем, очевидно, связано уменьшение точности передачи информации между различными мозговыми структурами. Дальнейшие исследования могут развиваться в направлении поиска маркеров начальных изменений в организации нейросетей, обусловленных СД2 у больных ХИМ, и разработки средств их предупреждения.

Литература

1. Танашян М. М. Цереброваскулярная патология и метаболический синдром. М.: «АСТ 345», 2019; 376 с.
2. Bakker W, Eringa EC, Sipkema P, van Hinsbergh VW. Endothelial dysfunction and diabetes: roles of hyperglycemia, impaired insulin signaling and obesity. *Cell Tissue Res.* 2009 Jan; 335 (1): 165–89. DOI: 10.1007/s00441-008-0685-6. PMID: 18941783.
3. Hsieh CF, Liu CK, Lee CT, Yu LE, Wang JY. Acute glucose fluctuation impacts microglial activity, leading to inflammatory activation or self-degradation. *Sci Rep.* 2019 Jan 29; 9 (1): 840. DOI: 10.1038/s41598-018-37215-0. PMID: 30696869; PMCID: PMC6351546.
4. Huang XT, Li C, Peng XP, Guo J, Yue SJ, Liu W, et al. An excessive increase in glutamate contributes to glucose-toxicity in β -cells via activation of pancreatic NMDA receptors in rodent diabetes. *Sci*

- Rep. 2017 Mar 17; 7: 44120. DOI: 10.1038/srep44120. PMID: 28303894. PMCID: PMC5356012.
5. Khalid M, Alkaabi J, Khan MAB, Adem A. Insulin signal transduction perturbations in insulin resistance. *Int J Mol Sci.* 2021 Aug 10; 22 (16): 8590. DOI: 10.3390/ijms22168590. PMID: 34445300. PMCID: PMC8395322.
 6. Sasaki-Hamada S, Sanai E, Kanemaru M, Kamanaka G, Oka JI. Long-term exposure to high glucose induces changes in the expression of AMPA receptor subunits and glutamate transmission in primary cultured cortical neurons. *Biochem Biophys Res Commun.* 2022 Jan 22; 589: 48–54. DOI: 10.1016/j.bbrc.2021.11.108. PMID: 34891041.
 7. Giri B, Dey S, Das T, Sarkar M, Banerjee J, Dash SK. Chronic hyperglycemia mediated physiological alteration and metabolic distortion leads to organ dysfunction, infection, cancer progression and other pathophysiological consequences: An update on glucose toxicity. *Biomed Pharmacother.* 2018 Nov; 107: 306–28. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.07.157. PMID: 30098549.
 8. Roh E, Song DK, Kim MS. Emerging role of the brain in the homeostatic regulation of energy and glucose metabolism. *Exp Mol Med.* 2016 Mar 11; 48 (3): e216. DOI: 10.1038/emm.2016.4. PMID: 26964832. PMCID: PMC4892882.
 9. Musen MA, NoyNF, ShahNH, WhetzelPL, ChuteCG, StoryMA, et al. The National Center for Biomedical Ontology: advancing biomedicine through structured organization of scientific knowledge. *Journal of the American Medical Informatics Association.* 2012; 19 (2): 190–5. DOI: 10.1136/amiajnl-2011-000523.
 10. Convit A, Wolf OT, Tarshish CY, de Leon MJ, Golomb J. Reduced glucose tolerance is associated with poor memory performance and hippocampal atrophy among normal elderly. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2003; 100 (4): 2019–22. DOI: /10.1073/pnas.0336073100.
 11. Lowell BB, Shulman GI. Mitochondrial dysfunction and type 2 diabetes. *Science.* 2005; 307 (5708): 384–7. DOI: 10.1126/science.1104343.
 12. Stiernman LJ, Grill F, Hahn A, Rischka L, Lanzenberger R, Panes Lundmark V, et al. Dissociations between glucose metabolism and blood oxygenation in the human default mode network revealed by simultaneous PET-fMRI. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021 Jul 6; 118 (27): e2021913118. DOI: 10.1073/pnas.2021913118. PMID: 34193521. PMCID: PMC8271663.
 13. Hu B, Yan LF, Sun Q, Yu Y, Zhang J, Dai YJ, et al. Disturbed neurovascular coupling in type 2 diabetes mellitus patients: Evidence from a comprehensive fMRI analysis. *Neuroimage Clin.* 2019; 22: 101802. DOI: 10.1016/j.nicl.2019.101802. PMID: 30991623. PMCID: PMC6447740.
 14. Chen R, Ovbiagele B, Feng W. Diabetes and stroke: epidemiology, pathophysiology, pharmaceuticals and outcomes. *Am J Med Sci.* 2016 Apr; 351 (4): 380–6. DOI: 10.1016/j.amjms.2016.01.011. PMID: 27079344. PMCID: PMC5298897.
 15. Танашян М. М., Максимова М. Ю., Домашенко М. А. Дисциркуляторная энцефалопатия. Путеводитель врачебных назначений. 2015; 2: 1–25.
 16. Батышева Т. Т., Артемова И. Ю., Вдовиченко Т. В. Хроническая ишемия мозга: механизмы развития и современное комплексное лечение. *Consilium medicum.* 2004; 3 (4).
 17. Захаров В. В., Локшина А. Б. Когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии. *PMЖ.* 2009; (20): 1325–31.
 18. Morris JC. Clinical dementia rating: a reliable and valid diagnostic and staging measure for dementia of the Alzheimer type. *Int. Psychogeriatric.* 1997; (9 Suppl 1): 173–6.
 19. Whitfield-Gabrieli S, Nieto-Castanon A. Conn: a functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. *Brain Connect.* 2012; 2 (3): 125–41. DOI: 10.1089/brain.2012.0073. PMID: 22642651.
 20. Farahani FV, Karwowski W, Lighthall NR. Application of Graph Theory for Identifying Connectivity Patterns in Human Brain Networks: A Systematic Review. *Front Neurosci.* 2019 Jun 6; 13: 585. DOI: 10.3389/fnins.2019.00585. PMID: 31249501. PMCID: PMC6582769.
 21. Pedersini CA, Guàrdia-Olmos J, Montalà-Flaquer M, Cardobi N, Sanchez-Lopez J, Parisi G, et al. Functional interactions in patients with hemianopia: A graph theory-based connectivity study of resting fMRI signal. *PLoS One.* 2020 Jan 6; 15 (1): e0226816. DOI: 10.1371/journal.pone.0226816. PMID: 31905211. PMCID: PMC6944357.
 22. Xiong Y, Ye C, Chen Y, Zhong X, Chen H, Sun R, et al. Altered Functional Connectivity of Basal Ganglia in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Brain Sci.* 2022 Nov 15; 12 (11): 1555. DOI: 10.3390/brainsci12111555. PMID: 36421879. PMCID: PMC9688931.
 23. Фокин В. Ф., Шабалина А. А., Пономарева Н. В., Медведев П. Б., Лагода О. В., Танашян М. М. Изменчивость интерлейкинов при когнитивной нагрузке у больных с хронической ишемией мозга. *Вестник РГМУ.* 2020; 6: 142–8. DOI: 10.24075/vrgmu.2020.085.
 24. CONN Tutorial. Available from: <https://web.conn-toolbox.org/tutorials>.
 25. Lau LH, Lew J, Borschmann K, Thijs V, Ekinci EI. Prevalence of diabetes and its effects on stroke outcomes: A meta-analysis and literature review. *J Diabetes Investig.* 2019 May; 10 (3): 780–92. DOI: 10.1111/jdi.12932. PMID: 30220102. PMCID: PMC6497593.
 26. Kaur R, Kaur M, Singh J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies. *Cardiovasc Diabetol.* 2018 Aug 31; 17 (1): 121. DOI: 10.1186/s12933-018-0763-3. PMID: 30170601. PMCID: PMC6117983.
 27. Shi Y, Vanhoutte PM. Macro- and microvascular endothelial dysfunction in diabetes. *J Diabetes.* 2017 May; 9 (5): 434–49. DOI: 10.1111/1753-0407.12521. PMID: 28044409.
 28. Фокин В. Ф., Пономарева Н. В., Медведев П. Б., Коновалов Р. Н., Кротенкова М. В., Лагода О. В. и др. Индекс резистентности внутренних сонных артерий и нейросети мозга при хронической церебральной ишемии. *Вестник РГМУ.* 2021; 6: 34–40. DOI: 10.24075/vrgmu.2021.055.
 29. Xu J, Chen F, Liu T, Wang T, Zhang J, Yuan H, et al. Brain Functional Networks in Type 2 Diabetes Mellitus Patients: A Resting-State Functional MRI Study. *Front Neurosci.* 2019 Mar 19; 13: 239. DOI: 10.3389/fnins.2019.00239. PMID: 30941007. PMCID: PMC6433793.
 30. Zhang Y, Wang J, Wei P, Zhang J, Zhang G, Pan C, et al. Interhemispheric resting-state functional connectivity abnormalities in type 2 diabetes patients. *Ann Palliat Med.* 2021 Jul; 10 (7): 8123–33. DOI: 10.21037/apm-21-1655. PMID: 34353097.

References

1. Танашян ММ. Тсереброваскуляри патология и метаболешески синдром. М.: «AST 345», 2019; p. 376. Russian.
2. Bakker W, Eringa EC, Sipkema P, van Hinsbergh VW. Endothelial dysfunction and diabetes: roles of hyperglycemia, impaired insulin signaling and obesity. *Cell Tissue Res.* 2009 Jan; 335 (1): 165–89. DOI: 10.1007/s00441-008-0685-6. PMID: 18941783.
3. Hsieh CF, Liu CK, Lee CT, Yu LE, Wang JY. Acute glucose fluctuation impacts microglial activity, leading to inflammatory activation or self-degradation. *Sci Rep.* 2019 Jan 29; 9 (1): 840. DOI: 10.1038/s41598-018-37215-0. PMID: 30696869; PMCID: PMC6351546.
4. Huang XT, Li C, Peng XP, Guo J, Yue SJ, Liu W, et al. An excessive increase in glutamate contributes to glucose-toxicity in β -cells via activation of pancreatic NMDA receptors in rodent diabetes. *Sci Rep.* 2017 Mar 17; 7: 44120. DOI: 10.1038/srep44120. PMID: 28303894. PMCID: PMC5356012.
5. Khalid M, Alkaabi J, Khan MAB, Adem A. Insulin signal transduction perturbations in insulin resistance. *Int J Mol Sci.* 2021 Aug 10; 22 (16): 8590. DOI: 10.3390/ijms22168590. PMID: 34445300. PMCID: PMC8395322.
6. Sasaki-Hamada S, Sanai E, Kanemaru M, Kamanaka G, Oka JI. Long-term exposure to high glucose induces changes in

- the expression of AMPA receptor subunits and glutamate transmission in primary cultured cortical neurons. *Biochem Biophys Res Commun.* 2022 Jan 22; 589: 48–54. DOI: 10.1016/j.bbrc.2021.11.108. PMID: 34891041.
7. Giri B, Dey S, Das T, Sarkar M, Banerjee J, Dash SK. Chronic hyperglycemia mediated physiological alteration and metabolic distortion leads to organ dysfunction, infection, cancer progression and other pathophysiological consequences: An update on glucose toxicity. *Biomed Pharmacother.* 2018 Nov; 107: 306–28. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.07.157. PMID: 30098549.
 8. Roh E, Song DK, Kim MS. Emerging role of the brain in the homeostatic regulation of energy and glucose metabolism. *Exp Mol Med.* 2016 Mar 11; 48 (3): e216. DOI: 10.1038/emm.2016.4. PMID: 26964832. PMCID: PMC4892882.
 9. Musen MA, Noy NF, Shah NH, Whetzel PL, Chute CG, Story MA, et al. The National Center for Biomedical Ontology: advancing biomedicine through structured organization of scientific knowledge. *Journal of the American Medical Informatics Association.* 2012; 19 (2): 190–5. DOI: 10.1136/amiajnl-2011-000523.
 10. Convit A, Wolf OT, Tarshish CY, de Leon MJ, Golomb J. Reduced glucose tolerance is associated with poor memory performance and hippocampal atrophy among normal elderly. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2003; 100 (4): 2019–22. DOI: /10.1073/pnas.0336073100.
 11. Lowell BB, Shulman GI. Mitochondrial dysfunction and type 2 diabetes. *Science.* 2005; 307 (5708): 384–7. DOI: 10.1126/science.1104343.
 12. Stiernman LJ, Grill F, Hahn A, Rischka L, Lanzenberger R, Panes Lundmark V, et al. Dissociations between glucose metabolism and blood oxygenation in the human default mode network revealed by simultaneous PET-fMRI. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021 Jul 6; 118 (27): e2021913118. DOI: 10.1073/pnas.2021913118. PMID: 34193521. PMCID: PMC8271663.
 13. Hu B, Yan LF, Sun Q, Yu Y, Zhang J, Dai YJ, et al. Disturbed neurovascular coupling in type 2 diabetes mellitus patients: Evidence from a comprehensive fMRI analysis. *Neuroimage Clin.* 2019; 22: 101802. DOI: 10.1016/j.nicl.2019.101802. PMID: 30991623. PMCID: PMC6447740.
 14. Chen R, Ovbiagele B, Feng W. Diabetes and stroke: epidemiology, pathophysiology, pharmaceuticals and outcomes. *Am J Med Sci.* 2016 Apr; 351 (4): 380–6. DOI: 10.1016/j.amjms.2016.01.011. PMID: 27079344. PMCID: PMC5298897.
 15. Tanashyan MM, Maksimova MYu, Domashenko MA. Distsirkulyatornaya entsefalopatiya. Putevoditel' vrachebnykh naznacheniy. 2015; 2: 1–25. Russian.
 16. Batysheva TT, Artemova IYu, Vdovichenko TV. Khronicheskaya ishemiya mozga: mekhanizmy razvitiya i sovremennoe kompleksnoe lechenie. *Consilium medicum.* 2004; 3 (4). Russian.
 17. Zakharov VV, Lokshina AB. Kognitivnye narusheniya pri distsirkulyatornoy entsefalopatii. *RMZh.* 2009; (20): 1325–31. Russian.
 18. Morris JC. Clinical dementia rating: a reliable and valid diagnostic and staging measure for dementia of the Alzheimer type. *Int Psychogeriatric.* 1997; (9 Suppl 1): 173–6.
 19. Whitfield-Gabrieli S, Nieto-Castanon A. Conn: a functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. *Brain Connect.* 2012; 2 (3): 125–41. DOI: 10.1089/brain.2012.0073. PMID: 22642651.
 20. Farahani FV, Karwowski W, Lighthall NR. Application of Graph Theory for Identifying Connectivity Patterns in Human Brain Networks: A Systematic Review. *Front Neurosci.* 2019 Jun 6; 13: 585. DOI: 10.3389/fnins.2019.00585. PMID: 31249501. PMCID: PMC6582769.
 21. Pedersini CA, Guàrdia-Olmos J, Montalà-Flaquer M, Cardobi N, Sanchez-Lopez J, Parisi G, et al. Functional interactions in patients with hemianopia: A graph theory-based connectivity study of resting fMRI signal. *PLoS One.* 2020 Jan 6; 15 (1): e0226816. DOI: 10.1371/journal.pone.0226816. PMID: 31905211. PMCID: PMC6944357.
 22. Xiong Y, Ye C, Chen Y, Zhong X, Chen H, Sun R, et al. Altered Functional Connectivity of Basal Ganglia in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Brain Sci.* 2022 Nov 15; 12 (11): 1555. DOI: 10.3390/brainsci12111555. PMID: 36421879. PMCID: PMC9688931.
 23. Fokin VF, Shabalina AA, Ponomareva NV, Medvedev RB, Lagoda OV, Tanashyan MM. Interleukin dynamics during cognitive stress in patients with chronic cerebral ischemia. *Bulletin of RSMU.* 2020; 6: 142–8. DOI: 10.24075/vrgmu.2020.085. Russian.
 24. CONN Tutorial. Available from: <https://web.conn-toolbox.org/tutorials>.
 25. Lau LH, Lew J, Borschmann K, Thijs V, Ekinici EI. Prevalence of diabetes and its effects on stroke outcomes: A meta-analysis and literature review. *J Diabetes Investig.* 2019 May; 10 (3): 780–92. DOI: 10.1111/jdi.12932. PMID: 30220102. PMCID: PMC6497593.
 26. Kaur R, Kaur M, Singh J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies. *Cardiovasc Diabetol.* 2018 Aug 31; 17 (1): 121. DOI: 10.1186/s12933-018-0763-3. PMID: 30170601. PMCID: PMC6117983.
 27. Shi Y, Vanhoutte PM. Macro- and microvascular endothelial dysfunction in diabetes. *J Diabetes.* 2017 May; 9 (5): 434–49. DOI: 10.1111/1753-0407.12521. PMID: 28044409.
 28. Fokin VF, Ponomareva NV, Medvedev RB, Konovalov RN, Krotenkova MV, Lagoda OV, et al. Resistive index of internal carotid artery and brain networks in patients with chronic cerebral ischemia. *Bulletin of RSMU.* 2021; 6: 34–40. DOI: 10.24075/vrgmu.2021.055. Russian.
 29. Xu J, Chen F, Liu T, Wang T, Zhang J, Yuan H, et al. Brain Functional Networks in Type 2 Diabetes Mellitus Patients: A Resting-State Functional MRI Study. *Front Neurosci.* 2019 Mar 19; 13: 239. DOI: 10.3389/fnins.2019.00239. PMID: 30941007. PMCID: PMC6433793.
 30. Zhang Y, Wang J, Wei P, Zhang J, Zhang G, Pan C, et al. Interhemispheric resting-state functional connectivity abnormalities in type 2 diabetes patients. *Ann Palliat Med.* 2021 Jul; 10 (7): 8123–33. DOI: 10.21037/apm-21-1655. PMID: 34353097.