МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ СТАВРОПОЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

БЕЛОКОПЫТОВА МАРИЯ НИКОЛАЕВНА

АУТОИММУННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

3.1.24 – Неврология

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент Долгова И.Н.

Ставрополь, 2023 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ…… стр.6

Глава I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ…… стр.6

1.1. Эпидемиология цереброваскулярных заболеваний на современном этапе

1.2. Этиология цереброваскулярных заболеваний…….стр.16

1.3 Роль сахарного диабета 2 типа в патогенезе цереброваскулярных заболеваний……стр.18

1.4. Формирование иммунного ответа при ишемическом воздействии на нейроны головного мозга…….стр.23

1.5. Взаимосвязь нервной, эндокринной и иммунной систем……..стр.30

1.6. Клинические проявления хронических цереброваскулярных заболеваний у пациентов СД 2……...стр.31

1.7. Современные диагностические возможности и проблемы выявления когнитивных нарушений……стр.40

1.8. Профилактика и лечение цереброваскулярных заболеваний и когнитивных нарушений……стр.45

Глава II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ…… .стр.48

2.1. Общая характеристика клинического материала……стр.48

2.2. Нейропсихологическое тестирование……стр.51

2.3. Инструментальные методы исследования……...стр.53

2.3.1. Магнитно-резонансная томография……стр.53

2.3.2. Ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий……стр.55

2.4. Биохимические методы исследования……..стр. 56

2.5. Иммунологические методы исследования……стр.56

2.6. Методы статистического анализа…… .стр.58

Глава III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ, БИОХИМИЧЕСКИХ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ..стр.59

3.1 Продолжительность заболевания пациентов с СД2, включенных в исследование. ……стр.59

3.2. Неврологическая симптоматика у больных в I, II основных группах и в группе сравнения, их сравнительная характеристика…….стр.60

3.3 Когнитивные функции у больных СД2 и ДЭ…….стр.62

3.4. Определение интенсивности болевого синдрома у больных СД2 и ДЭ по визуально-аналоговой шкале……стр.63

3.5. Инструментальные методы исследования…….стр.64

3.5.1. Магнитно-резонансная томография……стр.64

3.5.2. Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий…….стр.70

3.6. Биохимические исследования……стр.74

3.7. Психоэмоциональный статус у пациентов с СД2 и ДЭ……..стр.75

Глава IV. Нейроиммунологические изменения у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с диабетической энцефалопатией……стр.77

4.1. Роль нейромедиаторов в реализации функциональной деятельности ЦНС…….стр.76

4.2. Концентрация ААТ к NMDA-рецепторам, дофаминовым рецепторам 2 типа, дофамину и белку S100B и корреляционные связи в I и II основных группах и в группе сравнения……стр.78

4.3. Изучение взаимосвязи между возрастом больных с СД2, длительностью заболевания, уровнем гликированного гемоглобина и данными инструментальных исследований. ……стр.82

4.4. Корреляционная взаимосвязь между ААТ к нейрорецепторам и данными инструментальных исследований……..стр.86

ЗАКЛЮЧЕНИЕ……...стр.92

ВЫВОДЫ…….. стр.103

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ…….. стр.105

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ…….. стр.107

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ…… стр.108

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ААТ – аутоантитела

АТ – антитела

АТФ - аденозинтрифосфат

АГ - артериальная гипертензия

АФК - активные формы кислорода

БВГМ - белое вещество головного мозга

БМС - болезнь мелких сосудов

ГМ – головной мозг

ГЭБ - гематоэнцефалический барьер

ДС БЦА – дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий

ДЭ – диабетическая энцефалопатия

ДЭП - дисциркуляторная энцефалопатия

ИЛ-6 - интерлейкин - 6

ИР - инсулинорезистентность

ИФА – иммуноферментный анализ

КН – когнитивные нарушения

КПГ - конечные продукты гликирования

КТ – компьютерная томография

ЛКН – легкие когнитивные нарушения

ЛПВП - липопротеиды высокой плотности

ЛПНП - липопротеиды низкой плотности

ЛПОНП - липопротеиды очень низкой плотности

МРС - магнитно-резонансная спектроскопия

МРТ – магнитно-резонансная томография

НАДФ+ - никотинамидадениндинуклеотидфосфат

НДЗ - нейродегенеративные заболевания

НПНМК - начальные проявления недостаточности мозгового кровообращения

НПО – научно-производственное объединение

ОНМК- острое нарушение мозгового кровообращения

ОФЭКТ - однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ПЭТ - позитронно - эмиссионная томография

РКПГ - рецептор конечных продуктов гликирования

СД - сахарный диабет

СД1 - сахарный диабет 1 типа

СД2 - сахарный диабет 2 типа

СКН - сосудистые когнитивные нарушения

УЗИ БЦА - ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий

УКН – умеренные когнитивные нарушения

УФ – управляющая функция

ЦВЗ - цереброваскулярные заболевания

ЦНС - центральная нервная система

ЦСЖ - цереброспинальная жидкость

ЧМТ- черепно - мозговая травма

ХИМ - хроническая ишемия головного мозга

DR2 – дофаминовые рецепторы 2 типа

Ig – иммуноглобулины

IQCODE – опросник родственника о снижении когнитивных функций

LADA - «Latent autoimmune diabetes in adults» (медленно прогрессирующий аутоиммунный диабет взрослых)

MMSE - краткая шкала оценки психического статуса

MoCA – Монреальская шкала оценки когнитивных функций

NMDA - рецепторы - N-метил-D-аспартата рецепторы

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Сахарный диабет 2 типа (СД2) и хронические цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) - два наиболее распространенных заболевания во всем мире, относящиеся к прогрессирующей патологии, сопровождающиеся снижением качества жизни и часто приводящие к временному или стойкому снижению трудовой активности [19;36;47;26;148;165]. Учитывая высокую частоту ЦВЗ и СД2, на современном этапе эта проблема становится не только социально-медицинской, но и экономической. Несмотря на формирование федеральных программ по внедрению новых технологий, инновационных препаратов, реализацию эффективных методов реабилитации больных СД2, многие вопросы еще недостаточно разрешены, и данная проблема не теряет своей актуальности. Такие изменения, как нарушение передачи сигналов инсулина, воспаление, накопление конечных продуктов гликирования и окислительный стресс, изменения гематоэнцефалического барьера у больных СД2, сопровождаются аутоиммунными нарушениями, оказывают важное значение в патогенезе диабетических осложнений, способствуют более агрессивному течению нейродегенеративных процессов и ускоряют дальнейшее развитие цереброваскулярной патологии [61;103;50;100;125;150].

С позиций современных представлений имеется понятие о сложной взаимосвязи нервной, эндокринной и иммунной систем, совместную работу которых можно рассматривать как единый механизм, обеспечивающий адаптационные реакции организма. Иммунокомпетентные клетки, продуцируемые и дифференцируемые центральными и периферическими органами иммунной системы, обеспечивают защитные реакции [110;3;5]. Присутствие свободных радикалов при СД2 запускает процесс аутолиза лейкоцитов, нарушает защитные силы организма, приводит к аутоиммунным изменениям, поддержание иммунного гомеостаза снижается.

Нервная и иммунная системы осуществляют регуляцию лимфоидных органов посредством циркулирующих цитокинов, нейропептидов и

нейромедиаторов. Одним из важнейших медиаторов в нервной системе является глутамат, регулирующий процессы жизнедеятельности нейронов и обеспечивающий контроль механизмов памяти. Ионотропные рецепторы глутамата, активируемые N-метил-D-аспартатом (NMDA-рецепторы), обеспечивают ключевую роль в контроле роста и развития нейронов, патогенезе многих неврологических заболеваний, в частности, ЦВЗ, сопровождающихся когнитивными и психоэмоциональными расстройствами [24;21;14;146;173;171].

Изучение аутоиммунных нарушений у больных СД2 при наличии у них хронической цереброваскулярной патологии имеет важное значение для определения роли иммунной системы в развитии клинической картины заболевания, изучения новых патогенетических механизмов, прогнозирования течения и профилактики начальных проявлений, предупреждения выраженных церебральных осложнений, возможности внедрения методов ранней диагностики. Наличие механистических связей между этими заболеваниями является необходимым условием для поиска и разработки эффективных методов в решении проблем, связанных с этими заболеваниями.

Все вышеизложенное указывает на актуальность научного исследования, а выбранная тема имеет важное перспективное направление для научной и практической деятельности.

Степень разработанности темы исследования

Среди важных значимых осложнений СД2 в настоящее время остается прогрессирующая хроническая цереброваскулярная патология. Метаболические нарушения, гипергликемия, инсулинорезистентность, атеросклеротическое поражение сосудов, изменение церебральной гемодинамики способствуют хронической ишемии мозга, на фоне чего отмечают клинические проявления в виде различных церебральных жалоб, астенических проявлений, снижения когнитивных функций, тревожных, депрессивных расстройств [63;23;71;147]. В настоящее время с

диагностической целью используют достаточное количество биохимических, нейрофизиологических, нейровизуальных методов, подтверждающих степень тяжести цереброваскулярных нарушений. Для устранения развившихся осложнений применяют доступные на сегодняшний день нейропротекторы, антигипоксанты, антиагреганты, пептиды, вазоактивные препараты, тем не менее данная проблема в настоящее время требует поиска как диагностических, так и терапевтических методик.

Важную роль в формировании клинических проявлений цереброваскулярных заболеваний отводят нейромедиаторам, нейромодуляторам, глиальному белку S100, изучение которых в отдельных работах показывает связь с наличием когнитивного дефицита, изменением психоэмоциональной сферы. В работах [12;15;49] показано, что при активации холинергической, дофаминергической, серотонинергической систем наблюдают возбуждение иммунного ответа, что сопровождается патологией головного мозга. Изучение реакций иммунной системы у больных сахарным диабетом 2 типа важно для понимания патофизиологических процессов заболевания, возможного поиска методики для ранней диагностики церебральных осложнений и начала их профилактики.

Данная проблема не достаточно представлена в доступных литературных источниках, в связи с чем нами предпринята попытка изучить иммунологические реакции у больных с сахарным диабетом 2 типа и их изменения в зависимости от степени тяжести заболевания, наличия когнитивного дефицита, изменений, выявленных при использовании инструментальных исследований.

Цель исследования

Уточнить роль аутоиммунных механизмов у пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа в сочетании с хронической цереброваскулярной патологией.

Задачи исследования

1. Оценить клиническую картину больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с хроническими цереброваскулярными заболеваниями (по данным клинико-неврологического, ультразвукового и нейровизуального исследований).
2. Определить концентрацию ААТ к NMDA - рецепторам, ААТ к DR2 – рецепторам, ААТ к дофамину, ААТ к белку S100B и уровню белка S100B у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с хронической цереброваскулярной патологией.
3. Изучить взаимосвязь показателей ААТ к NMDA - рецепторам, ААТ к DR2 – рецепторам, ААТ к дофамину, ААТ к белку S100B и уровню белка S100B у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с хронической цереброваскулярной патологией.
4. Изучить взаимосвязь длительности заболеванием СД2 и возрастом больных с МР-изменениями вещества головного мозга, данными УЗИ изменений брахиоцефальных артерий и показателями гликированного гемоглобина.
5. Изучить взаимосвязь показателей ААТ к NMDA - рецепторам, ААТ к DR2 – рецепторам, ААТ к дофамину, ААТ к белку S100B и уровню белка S100B у больных сахарным диабетом 2 типа и результатами МР-изменений вещества головного мозга, УЗИ изменений брахиоцефальных артерий.

Научная новизна

На достаточном клиническом материале проведено исследование иммунологических реакций у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с хронической цереброваскулярной патологией на основании изучения ААТ к нейрорецепторам, ААТ к дофамину, ААТ к белку 100B. Выявлено повышение концентрации ААТ к NMDA-рецепторам, ААТ к дофаминовым рецепторам 2 типа, ААТ к дофамину, ААТ к белку S100B у

больных СД2 в сочетании с диабетической энцефалопатией I и II стадий, что подтверждает активацию иммунной системы на различных стадиях заболевания, при этом повышение изученных ААТ отмечалось уже на доклинической стадии ДЭ в группе сравнения, что имеет важное диагностическое значение. У больных СД2 на доклинической стадии выявлена высокая корреляционная связь ААТ к нейрорецепторам глутаматергической и норадренергической систем, к белку S100B, что показывает участие иммунной системы и прогнозирует развитие клинических проявлений цереброваскулярной патологии при дальнейшем течении заболевания. Выявлены корреляционные связи изученных ААТ у пациентов с диабетической энцефалопатией I и II стадий с легкими и умеренными КН, с малыми и умеренными депрессивными эпизодами, которые определялись на высоком уровне на доклинической стадии ДЭ. У больных с ДЭ I и II стадий выявлены умеренные корреляционные связи между возрастом больных, длительностью заболевания СД2 и наличием лейкоареоза, стеноза ВСА. На доклинической стадии ДЭ у больных СД2 выявлена умеренная связь между длительностью заболевания СД 2 и уровнем гликированного гемоглобина. Отмечена сильная корреляционная связь между иммунологическими показателями в виде повышения концентрации ААТ к NMDA - рецепторам, ААТ к DR2 – рецепторам и умеренные корреляционные связи же между данными нейровизуального исследования в виде постишемических кист, лейкоареоза, атрофии коры головного мозга, а так же между данными УЗИ БЦА в виде гемодинамически не значимого стеноза ВСА с возрастом, МР кистами и лейкоареозом.

Таким образом, впервые получены новые научные данные, показывающие связь иммунологических изменений у больных СД2 с клиническими проявлениями диабетической энцефалопатии на различных стадиях с наличием ЛКН, УКН, депрессивными нарушениями и результатами инструментальных исследований.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании комплексного исследования в работе получены достоверные данные, имеющие практическую значимость:

1. Изучена клиническая картина у больных сахарным диабетом 2 типа с наличием у них диабетической энцефалопатии I и II стадий с использованием анализа объективного осмотра, анамнеза, биохимических исследований, УЗИ БЦА, МРТ головного мозга.
2. Определен уровень когнитивного дефицита и депрессивных нарушений по результатам нейропсихологического тестирования у больных СД2 при наличии диабетической энцефалопатии I и II стадий.
3. Показано участие иммунологических изменений в виде повышения концентраций ААТ к NMDA-рецепторам, ААТ к DR2 –рецепторам, ААТ к дофамину, ААТ к белку S100B в развитии клинической картины диабетической энцефалопатии при наличии легких и умеренных КН. Повышенная концентрация ААТ на доклинической стадии ДЭ подтверждает активацию иммунной системы на ранней стадии развития и рассматривается как важный прогностический признак дальнейшего развития патологического процесса.
4. Изучена корреляционная связь ААТ к нейрорецепторам, ААТ к дофамину, ААТ к белку S100B, показывающая наличие сильной связи у больных СД2 до периода диагностики у них клинических проявлений КН, которые несколько снижались при наличии легких и умеренных КН, что отражает дезадаптивные процессы иммунной системы при прогрессировании заболевания.
5. В работе доказано влияние возраста пациента, длительности заболевания СД2 на формирование клинических проявлений диабетической энцефалопатии I и II стадий. На I стадии имеет значение уровень гликированного гемоглобина, а на II стадии - и наличие стеноза ВСА (по УЗИ БЦА), лейкоареоза (по МРТ).

6. Изучена взаимосвязь повышения концентраций ААТ к нейрорецепторам, ААТ к дофамину, ААТ к белку S100B с наличием нейровизуальных изменений в виде атрофических процессов коры головного мозга, постишемических кист, явлений лейкоареоза и УЗИ изменений в виде стеноза ВСА и ПА, что показывает связь иммунологичекских изменений и морфологических признаков у больных с диабетической энцефалопатией I и II стадий. Характерные результаты получены на доклинической стадии заболевания.
7. Полученные результаты изменений концентраций иммунологических показателей можно рассматривать в качестве диагностической методики для прогноза формирования хронических цереброваскулярных нарушений у больных СД2 и рассматривать как дополнительный патогенетический механизм в развитии заболевания.

Методология и методы диссертационного исследования

Методология диссертационного исследования базируется на данных научных исследований, подтверждающих вопросы патогенеза, особенности клиники, наличия цереброваскулярных осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа.

Объем исследования составил наблюдение за 81 пациентом СД2 с наличием диабетической энцефалопатии I и II стадий, находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ СК ГКБ №3 г. Ставрополя. Использован комплекс методов, включающий: информированное согласие на участие в исследовании, сбор жалоб и анамнеза, их детализацию; оценку неврологического статуса; применение нейрофизиологических тестов для диагностики и оценки степени тяжести когнитивных нарушений, наличия изменений психоэмоциональной сферы; проведение УЗИ БЦА для определения характера атеросклеротического поражения и наличия степени стеноза брахиоцефальных артерий; проведение МРТ головного мозга для оценки характера морфологического поражения вещества головного мозга;

проведение иммунологического метода для определения концентраций ААТ к нейрорецепторам, ААТ к дофамину, ААТ к белку S100B, использование корреляционного анализа между показателями изученных ААТ и данными, полученными при использовании ультразвуковых и нейровизуальных исследований; между концентрациями ААТ и длительностью заболевания СД2, возрастом больных, показателями гликированного гемоглобина. Результаты иммунологического исследования оценивали на различных стадиях диабетической энцефалопатии в зависимости от степени тяжести когнитивных нарушений, наличия депрессивных расстройств.

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью статистического программного пакета STATISTICA 12 (StatSoftInc, США). Среднее значение и стандартное отклонение (M±SD) использовались для представления данных исследования. Каждая выборка определялась на соответствие закону нормального распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для выявления различий между группами были использованы критерии H - Краскела-Уоллиса и апостериорный анализ с попарным сравнением групп с помощью критерия U- Манна-Уитни. С целью описания ненормально распределенных показателей использовались медиана Me, интерквантильный размах Q (25-й и 75-й процентили). С учетом эффекта множественных сравнений для трех попарных сравнений критический уровень статистической значимости был определен как p=0,017. Коэффициент корреляции Спирмена рассчитывался между ранговыми переменными для определения взаимосвязи показателей, характеризующих аутоиммунный профиль каждой из группы больных.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У пациентов с диабетической энцефалопатией I и II стадий выявлены легкие и умеренные КН, депрессивные расстройства в сочетании с изменениями, полученными по результатам инструментальных исследований (МРТ головного мозга и УЗИ БЦА).

2. При изучении иммунологического статуса у больных с диабетической энцефалопатией I и II стадий выявлена активация иммунной системы в виде повышения уровней ААТ к нейрорецепторам, ААТ к дофамину, ААТ к белку S100B, белка S100B, наличие корреляционных связей, подтверждающих динамику развития заболевания.
3. Клинические проявления диабетической энцефалопатии I и II стадий имеют корреляционную связь с длительностью заболевания СД2, возрастом больных, уровнем гликированного гемоглобина, с изменениями, выявленными при проведении МРТ и УЗИ БЦА, что важно при определении прогноза заболевания.
4. У больных с диабетической энцефалопатией I и II стадий выявлена корреляционная связь уровней ААТ к нейрорецепторам и результатами МРТ изменений, УЗИ БЦА, которые отражают механизмы развития заболевания.

Степень достоверности результатов и апробации

Достоверность полученных результатов обеспечивается использованием достаточного объема выборки для анализа и ее качественной статистической обработки с применением специализированных программ. Выбор статистических методов и нейропсихологических тестов соответствует дизайну исследования и отражает уровень значимости полученных результатов.

Результаты исследования внедрены в клиническую практику неврологического отделения ГБУЗ СК ГКБ СМП г. Ставрополя, ГБУЗ СК ГКБ №3 г. Ставрополя, ГБУЗ ГКБ СК «Городская клиническая поликлиника №1» г. Ставрополя, ГБУЗ СК «Городская клиническая поликлиника № 6». Результаты научного исследования используются на практических занятиях со студентами лечебного факультета и ординаторами кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Основные положения диссертации и результаты исследования доложены на: Всероссийской научно-практической конференции «Неотложные состояния в неврологии: современные методы диагностики и лечения», посвященной 140-летию со дня рождения Б.С. Дойникова, СПб, 2019 г., XXIII конгрессе с международным участием «Давиденковские чтения», 2021г., XXVII Российской научно-практической конференции с международным участием «Медицина боли - от понимания к действию - 2021», Владивосток, 2021 г.

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, из которых 6 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК для публикации материалов диссертационного исследования, 2 работы размещены в изданиях, включенных в международную базу данных Scopus. Получен 1 патент на изобретение: № 2790236, зарегистрирован 15.02.2023 года.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология цереброваскулярных заболеваний на современном этапе

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) являются важной экономической и медико-социальной проблемой современного общества, это связано с их широкой распространенностью, не поддающейся точному подсчету, а также высокой смертностью вследствие острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), которая в России составляет 1,23 на 1000 населения [10,98]. В связи с высокой демографической нагрузкой существенно возрос интерес к хронической сосудистой патологии и ее осложнениям, особенно в вопросах оценки эффективности медико-профилактической помощи. В 2019 г. достигнут очередной исторический максимум средней продолжительности жизни населения — 73,31 года [34,90]. По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации (РФ), в 2016 г. в нашей стране ЦВЗ диагностированы в 950,9 случая на 100 тыс. взрослого населения, из них примерно у 25% больных выявлялся ишемический инсульт. Распространенность данной патологии в последние годы увеличилась в несколько раз, это в некоторой мере связано с развитием диагностических возможностей современной медицины [7,111]. Сахарный диабет 2 типа (СД2) является главным фактором риска возникновения болезней сердечно - сосудистой системы. Наличие этой патологии увеличивает вероятность возникновения ЦВЗ и продолжает занимать лидирующие позиции среди социально значимых вопросов во всем мире. СД2 считается второй по частоте причиной смертности и инвалидизации населения после сердечно-сосудистой патологии [213,36]. В России численность людей старше 75 лет за последние 10 лет (2008—2018 годы) увеличилась на 4044 человека (с 7699,4 до 11743,8 человека), по статистическим данным, в 2019 г. численность больных СД в нашей стране, обратившихся за медицинской помощью, превышала 4 584 575 (примерно 3,12% от общего населения РФ), из них 4,24 млн. пришлось на пациентов СД

2 типа. Согласно данным Федерального регистра сахарный диабет (СД), темпы ежегодного прироста заболевших СД2 в России составляют около 250—300 тыс. человек. Таким образом, за прошедшие 20 лет численность пациентов СД в России выросла в 2,2 раза. Прогнозы международной диабетической федерации указывают, что численность больных СД к 2040г. превысит 642 миллиона человек, что повлечет рост заболеваемости ЦВЗ [132,81,103].

1.2. Этиология цереброваскулярных заболеваний

Среди ЦВЗ наиболее широко представлена хроническая ишемия головного мозга (ХИМ) - медленно прогрессирующая дисфункция головного мозга (ГМ), возникшая вследствие диффузного и/или мелкоочагового повреждения паренхимы мозга, возникающая в условиях длительно существующего нарушения церебрального кровоснабжения, на фоне которого могут развиваться эпизоды острой церебральной ишемии в виде ОНМК. Длительное время ХИМ была известна как дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭП), предложенная в 1958 г. В.М. Коганом и Г.А. Максудовым. В 1971 г. ДЭП была включена в классификацию сосудистых заболеваний головного и спинного мозга в рубрике медленно прогрессирующих нарушений кровоснабжения мозга. В связи с внедрением в практику прижизненной нейровизуализации термин ДЭП используется как групповое понятие, а данная патология известна как «болезнь мелких сосудов» (БМС) [20,36,102,147]. Согласно этиопатогенетической классификации, БМС обусловлена спорадической неамилоидной и церебральной амилоидной ангиопатией [25,84]. В современной литературе появляется новый термин «атеросклеротическая сердечно- сосудистая болезнь», который включает в себя патологию коронарных артерий, ЦВЗ и атеросклеротические заболевания артерий нижних конечностей [126,67]. Данный факт делает атеросклероз и его осложнения - атеростеноз, атеротромбоз, атеротромбоэмболию - важнейшей причиной возникновения

ЦВЗ и ведущей причиной смерти у больных СД. Атеросклероз трактуется как многофакторное заболевание, в его основе лежат сочетание нарушений липидного обмена, эндотелиальная дисфункция с вовлечением иммунологических механизмов. Развитию этого заболевания способствует целый ряд факторов риска: генетическая предрасположенность, гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия (АГ), гипотиреоз, гипергомоцистеинемия, экологические катастрофы, малоподвижный образ жизни, ожирение, курение, стрессы [102,140]. Увеличение концентрации асимметричного диметиларгинина с последующим снижением образования оксида азота предлагается в качестве одной из ведущих причин развития атеросклероза [50,23,13]. Прогрессированию атеросклероза способствует нарушение активности инсулина или инсулинорезистентность (ИР), характерная для пациентов с СД2 [17,31].

1.3 Роль сахарного диабета 2 типа в патогенезе цереброваскулярных заболеваний

СД характеризуется высоким уровнем глюкозы в крови в результате недостаточной выработки или активности инсулина. Сахарный диабет 1 типа (СД1) обычно возникает на фоне аутоиммунного разрушения β-клеток, тогда как СД2 - в результате неспособности β-клеток вырабатывать достаточное количество инсулина для преодоления системной резистентности к инсулину [145,21,118]. Существует также промежуточный вариант течения аутоиммунного СД - медленно прогрессирующий аутоиммунный диабет взрослых — «Latent autoimmune diabetes in adults» (LADA). Основное отличие данной формы от СД1 — наличие периода «инсулинонезависимости» после постановки диагноза, а от СД2 — присутствие маркеров аутоиммунной деструкции [5]. СД2 является ключевым фактором риска возникновения болезней органов кровообращения и значительно увеличивает вероятность формирования цереброваскулярной патологии [67,130]. Механизмы развития и прогрессирования ЦВЗ у

пациентов СД2 многогранны, в их основе лежит атеросклероз, способствующий изменению церебральной гемодинамики - уменьшению диаметра сосудов вследствие утолщения их стенок, образованию активированных клеток соединительной ткани в толще интимы, которые препятствуют перфузии и трансмуральному транспорту газа, а формирующийся процесс воспаления является триггером дестабилизации холестериновой бляшки, приводящим к ее локальному разрыву. Снижение фибринолиза и гиперфибригенемия, в свою очередь, способствуют образованию внутрисосудистого тромба с последующим развитием острых ишемических осложнений [19,22,92]. Потребление кислорода клетками ГМ происходит почти полностью за счет окислительного метаболизма глюкозы, мембранный транспорт которой регулируется инсулином [27,80]. В физиологических условиях глюкоза является единственным источником для энергетического метаболизма мозга. Энергия, генерируемая в этом процессе, используется для поддержания нейротрансмиссии и нейронного потенциала, а также для предотвращения эксайтотоксичности [156,125]. В условиях ИР глюкоза перестает быть источником энергии в клетке, формируется её внутриклеточный дефицит в сочетании с повышением содержания глюкозы в крови, уровень которой регулируют меланокортиновые рецепторы [126,110]. Для обеспечения энергетических потребностей происходят активация липолиза и повышение уровней свободных жирных кислот с развитием липотоксичности, которая ведет к дальнейшим метаболическим нарушениям и изменениям в органах-мишенях — печени, сердце, поджелудочной железе, мышцах и сосудах [22,126]. Скорость метаболизма глюкозы в белом веществе самая низкая, чтобы поддерживать достаточный приток крови, а вместе с ним кислорода и глюкозы к нервной ткани, необходима адекватная перфузия, при ее нарушении неизбежен ионный дисбаланс, угнетение энергетического метаболизма, синтеза белков, нейротрансмиттеров и других веществ [17,19]. Липидограмма пациентов СД2 по причине ИР отличается сочетанием гипертриглицеридемии с низким уровнем липопротеидов

высокой плотности (ЛПВП) [8,4,77]. Кроме того, нарушение активности инсулина проявляется снижением уровня эфиров холестерина, что приводит к уменьшению и уплотнению частиц с образованием липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), которые отличаются повышенной атерогенностью [4,211]. Благодаря малым размерам (30–80 нм) ЛПОНП способны беспрепятственно проникать в сосудистую стенку через эндотелий, где захватываются макрофагами и превращаются в пенистые клетки, для них характерна повышенная окисляемость, а в условиях окислительного стресса эта способность значительно возрастает [8,71]. Характерной чертой ЛПОНП является способность активизировать процесс апоптоза гладкомышечных клеток, уменьшая их содержание в составе атеросклеротической бляшки, в результате чего создаются благоприятные условия для формирования особого типа атеросклеротической бляшки с низким содержанием гладкомышечных клеток и повышенным содержанием в них активных макрофагов. Отмечено, что концентрация эфиров холестерина и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) у больных диабетом может не отличаться от уровня этого показателя у лиц без диабета. Этот факт дает право утверждать, что именно вследствие инсулинорезистентности, независимо от уровня эфиров холестерина, ЛПНП риск атеротромбоза у больных СД существенно выше. Также известно, что к формированию ИР и прогрессированию атеросклероза приводит дисбаланс адипоцитокинов, а в особенности- лептина [22,104]. Этот гормон регулирует работу С-реактивного белка и интерлейкина - 6 (ИЛ-6) (воспалительные медиаторы, которые участвуют в патогенезе атеросклероза) [50,3,101]. Высокой атерогенности ЛПОНП способствует и гипергликемия с образованием конечных продуктов гликирования (КПГ), формирование которых происходит в условиях неферментативной реакции гликирования (реакция Майяра) между белками, липидами и углеводами [137,164]. Провоцирующими факторами возникновения гипергликемии являются: курение, ожирение, термическая обработка пищи при высоких температурах,

длительное хранение продуктов и малоподвижный образ жизни. Особое место среди факторов риска формирования особо токсичных КПГ занимают сахарсодержащие напитки [196,153,179]. В Руководстве Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от 2015 г. отмечено, что рацион взрослых и детей не должен превышать 25 граммов сахара в день. При ежедневном превышении указанной нормы до 10% риски раннего возникновения СД2 возрастают. Отмечаются и эндогенные источники КПГ – это различные химические соединения, содержащие лизин. Известно, что наиболее токсичными КПГ являются производные из глицеральдегида [197]. Отмечено, что гипергликемия повышает продукцию супероксиданиона (супероксидных анионрадикалов) в дыхательной цепи митохондрий, что сопровождается повреждением митохондриальной ДНК [19,152]. Изменение ее структуры приводит к непрерывной генерации активных форм кислорода дыхательной цепью. Дисбаланс, возникающий между производством КПГ и своевременным детоксикационным эффектом, приводит к накоплению токсинов, вызывая кумулятивную метаболическую нагрузку, провоцируя как гипергликемию, так и гиперлипидемию. Таким образом, возникает порочный круг митохондриальной дисфункции, который не разрывается даже после нормализации уровня глюкозы в крови [138,139]. КПГ связываются со специфическими рецепторами на поверхности различных клеток, включая фагоциты, эндотелиальные клетки и нейроны. Рецептор конечных продуктов гликирования (РКПГ) представляет собой поверхностный белок, определяемый на нейронах, активация которого происходит при увеличении концентрации КПГ [138]. Все больше данных свидетельствует о том, что взаимодействие между КПГ и его специфическим рецептором изменяет внутриклеточную передачу сигналов, экспрессию генов и высвобождение цитокинов, а также вызывает образование активных форм кислорода (АФК) посредством активации полиолового пути, провоцируя возникновение окислительного стресса [8,141]. Окислительная модификация липидов, белков и нуклеиновых кислот также является результатом повреждающего

действия накопившихся АФК, секретирующихся ферментом никотинамидадениндинуклеотидфосфатом (НАДФ+), когда иммунитет ослаблен [8,76]. Производство активных форм азота в избыточном количестве вызывает еще большее окисление в организме, что приводит к образованию свободных радикалов [106,87]. Присутствие свободных радикалов запускает процесс аутолиза лейкоцитов, тем самым нарушая защитные силы организма, и приводит к аутоиммунным заболеваниям [125,127]. Известно, что гликозилирование гемоглобина увеличивает его связь с кислородом, что затрудняет транскапиллярный обмен и способствует развитию гипоксии в тканях [106,113]. В результате гликозилирования липопротеидов наступает демиелинизация аксона, скавенджер-рецепторы перестают их распознавать и переносят в субэндотелиальное пространство [104,190]. Макрофаги, поглощая окисленные липопротеиды, превращаются в нагруженные липидами ксантомные («пенистые») клетки- маркеры эндотелиальной дисфункции, которая проявляется дисбалансом между процессами вазодилатации и вазоконстрикции и сопровождается тромборезистентностью, нарушением барьерной, вазомоторной и ангиогенной функций [3,17,27]. В норме эндотелий продуцирует факторы пролиферации сосудов, вырабатывает факторы воспаления, участвует в тромбообразовании и ремоделировании сосудов [23,78,83]. К синтезируемым в эндотелии вазодилататорам относятся: брадикинин, простациклин и оксид азота, а повышение уровня свободных жирных кислот приводит к понижению концентрации оксида азота - известного антиоксиданта [8,76]. АФК активируют транскрипционный ядерный фактор каппа В, что вызывает изменение экспрессии генов, регулирующих продукцию цитокинов, ангиогенных факторов, адгезивных молекул, а также апоптоз. Погибшие клетки даже в отсутствие микробов вызывают асептическое воспаление [185,190]. Окислительный стресс и запуск воспалительного процесса способствуют разрыву гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), который представляет собой нефенестрированные эндотелиальные клетки в сосудах

ГМ, связанные между собой посредством перицитов, плотность образующихся контактов между ними снижается по мере уменьшения диаметра кровеносного сосуда, тем самым нарушается герметичность барьера, что делает его проницаемым для инородных веществ посредством пиноцитоза [6,176]. Доказан этот факт увеличением содержания альбумина - белка плазмы в спинномозговой жидкости у пациентов с признаками когнитивных нарушений сосудистого характера [72,151]. Центральная нервная система (ЦНС) считается иммунологически привилегированной, где ГЭБ оснащен широким спектром рецепторов, способных распознать специфику микроэлемента, циркулирующего в ликворе или крови для регуляции эффективной и контролируемой транспортировки ионов, сахаров, аминокислот, нуклеиновых кислот, липидов, белков, а также инсулина [17,87]. Эта способность ГЭБ препятствует проникновению в паренхиму мозговой ткани вредоносных антигенов, в то же время негативным фактором является нарушение транспортировки к нейронам лекарственных средств и инсулина [128,145]. Дисфункция глиолимфатической системы и перицитов, а также их гибель приводят к вазогенному микроотеку, и нарушению проницаемости ГЭБ и демиелинизации аксонов [87,31,106]. Возникает повышенное накопление ксенобиотиков, которые приобретают антигенные свойства и способствуют продукции антител в сосудистой стенке, запуская каскад аутоиммунных реакций. При этом окислительный стресс и воспаление будут стимулировать друг друга по принципу замкнутого круга [50,145].

1.4. Формирование иммунного ответа при ишемическом воздействии на нейроны головного мозга

Аутоиммунитет - саморегулирующая физиологическая система морфофункциональных процессов, которая является необходимым условием нормального функционирования иммунной системы [108,143]. Мнение о том, что аутоиммунитет - это своеобразный путь к возникновению той или иной формы патологии, является ошибочным. В норме аутоиммунитет ограничен многими регуляторными механизмами. Иммунная система использует

оксиданты вместе с АФК и активными формами азота для уничтожения патогенов [125,164]. С возрастом и при различных патологических состояниях могут происходить нарушения ауторегуляции, что приводит к аутоимунным заболеваниям [5,171]. Т-клеточный блок иммунитета сегодня наиболее изучен и описан. Но не менее интересно с научной и практической точек зрения В-клеточное звено иммунитета. Антитела (АТ) представляют собой белки, используемые иммунной системой для распознавания и нейтрализации чужеродных веществ посредством активации системы комплемента и фагоцитоза. АТ продуцируются двумя типами В-лимфоцитов: В1 и В2. Клетки В2 продуцируют специфические биомаркеры в фолликулах вторичных лимфатических органов, которые в своем большинстве представляют собой обычные белки, полученные после специфической антигенной стимуляции. Некоторые из этих антител могут быть направлены против аутоантигенов, в том числе высвобождаемых из поврежденных и дегенерирующих клеток. До сих пор роль биомаркеров, продуцируемых клетками В2, оставалась неясной, и новые данные свидетельствуют об их гомеостатическом эффекте. В отличие от них антитела, генерируемые клетками В1, являются полиреактивными и могут продуцироваться в отсутствие внешних или собственных антигенов. Эти факты подтверждают теорию о наличии в головном мозге автономного аутоиммунного центра регуляции воспалительного процесса - так называемых менингиальных лимфатических узлов [171,193]. Таким образом, клетки В1 могут играть важную роль в очистке от клеточного дебриса и удалении апоптотической ткани, защищая организм хозяина от токсичных отходов или аутоантигенов, а также от внешних антигенов (т.е. бактерий, вирусов, грибков). Из-за их широкой реактивности антитела клеток В1 играют ключевую роль в первостепенной глобальной защите от инфекций и чужеродных белков. По той же причине небольшая часть этих антител может проявлять аутореактивность, то есть квалифицироваться как естественные антитела. Клетки В1 индуцируют иммуноглобулины (Ig) G или A, тогда как IgM

генерируется и B1- и B2 - лимфоцитами. Таким образом, IgM является постапоптическим маркером, который распознает и связывает клеточный дербис, он характеризуется наибольшей распространенностью и меньшей аффинностью — способностью связывать АТ с антигеном. Иммуноглобулины A и G демонстрируют более высокую иммунореактивность и специфичность по сравнению с IgM. Благодаря тому, что иммуноглобулины могут перепрофилироваться - менять свою структуру (классность), этот процесс может приводить к появлению иммунных клеток, продуцирующих АТ, реагирующих с поверхностными белками интактных нейронов и других клеток ГМ, а также с пептидами и белками, высвобождающимися после их патологического распада. Таким образом, количественный анализ и профилирование аутоантител (ААТ), нацеленных на белки нейронов, могут предоставить корректную и исчерпывающую информацию о начале, механизмах и тяжести патологии ГМ [88,112].

Следует помнить, что вследствие активации холинергической, дофаминергической и ГАМКергической систем, а также при несостоятельности серотонинергической системы происходит возбуждение иммунного ответа [66,199]. Ключевую роль в функционировании нервной системы и организма в целом играют нейромедиаторы и нейромодуляторы [77,189]. Известен тот факт, что дисфункция трансмиттерных систем лежит в основе иммунологических расстройств, возникающих при патологии ГМ [110,171]. Основным нейромедиатором адренергической системы является дофамин, около 80% его секретируется нигростриатной системой мозга [80,99]. Наибольшее количество дофамина определяется в гипоталамусе, наименьшее — в коре больших полушарий. Связь между СД2 и дисфункцией мозга может быть обусловлена нарушением действия инсулина в гипоталамусе, так как его рецепторы там расположены с наибольшей плотностью, участвуют в уменьшении выработки глюкозы печенью, что приводит к нарушению метаболического контроля и повышению восприимчивости к СД2 из-за резистентности всего организма к инсулину

[146,208,145,51]. Дофамин регулирует множество функций организма: контролирует артериальное давление, эмоции и двигательную активность, играет важную роль в процессах обучения [80,99]. Дофамин регулирует различные иммунные функции, включая секрецию цитокинов, клеточную адгезию, цитотоксичность и хемотаксис, и эти иммунные функции, в свою очередь, могут влиять на дофаминергическую передачу сигналов как центрально, так и периферически [99,180]. Гиппокамп связан с дофаминергическими нейронами в среднем мозге, где важное значение с временными процессами обновления памяти имеют дофаминовые рецепторы (D2). В формировании нейродегенеративного процесса на фоне ХИМ ведущую роль занимают аспартатергические и глутаматергические нейроны [15,88]. Глутаматергическая система представлена NMDA-рецепторами, которые более плотно сосредоточены в коре больших полушарий, гиппокампе. NMDA-рецептор представляет собой тетрамер, включающий две глицинсвязывающие NR1 и две глутаматсвязывающие субъединицы NR2 Глутамат регулирует быстрые и медленные синаптические процессы, участвует в регуляции выделения гормонов гипофиза, миграции нейронов [160,186,143]. Наиболее известным заболеванием, сопровождающимся выработкой антител против нейрональных аутоантигенов, собственных антигенов ГМ, является аутоиммунный энцефалит, который представляет собой иммунный ответ [54,82,59,82]. Развитие эксайтотоксических эффектов, наблюдаемых при нейродегенеративных заболеваниях и ишемии возникает на фоне повышенного выделения глутамата и аспартата вследствие длительной активации глутаматергических путей [187,194]. В покое ионный канал, образованный NMDA-рецептором, блокирован Mg2+, инактивирутся при деполяризации мембраны посредством канатных AMPA - рецепторов, и поступающие в клетку положительно заряженные ионы, вызывают дальнейшую деполяризацию мембраны. Проявлением активации NMDA-рецепторов является поступление в клетку Ca2+ и Na+ [16,113]. В процессе необратимого ингибирования анаэробного и митохондриального процессов,

синтеза аденозинтрифосфата (АТФ), длительной активации NMDAR, избыточного поступления Na, влекущего пассивный вход воды в клетку, развивается отек, Ca2+ высвобождается из эндоплазматического ретикулума под действием фосфолипазы С, она, в свою очередь, оказывает нейротоксичный эффект, вызывая дегенерацию клеток и их гибель [107,180]. Активированные иммунные клетки крови, такие как нейтрофилы и Т-клетки, достигают паренхимы ГМ и накапливают в ишемически пораженной ткани посредством выше описанной эндотелиальной дисфункции и нарушением герметичности ГЭБ. После увеличения объема микроглии, состоящей из активированных иммунных клеток, секретируются цитокины - провоспалительные агенты, развивающие антигенпрезентирующие свойства фагоцитов и главного комплекса гистосовместимости класса II. Активация микроглии оказывает благоприятное воздействие, поскольку способствует выработке факторов роста, таких как нейротрофические факторы ГМ, ангиогенезу, удалению мертвых тканей и дебриса после ишемии [78,140]. По мере гибели клеток и повреждения ткани мозга молекулярные сигналы опасности еще больше усиливают фагоцитоз за счет активации большего количества микроглии и инфильтрации лейкоцитов в ответной реакции, высвобождающей больше цитокинов с провоспалительным действием [130,167]. Повышенная экспрессия цитокинов дополнительно способствует экспрессии молекул адгезии на эндотелиальных клетках, что провоцирует дополнительный приток лейкоцитов из периферической крови. Этот процесс, происходящий после ишемии, приводит к повышенной гибели нейронов, как следствие - увеличение площади инфаркта и ухудшение неврологического исхода. Оксид - азотергические нейроны коры ГМ в минимальных количествах снижают гипервозбуждение глутаматергических нейронов, оказывая нейропротективный эффект с ограничением зоны ишемического некроза.

Таким образом, после ишемической атаки имеет место локальный и системный фагоцитоз, играющий решающую роль на всех этапах

ишемического механизма, начиная от прекращения кровотока и заканчивая поздними регенеративными процессами.

Функциональную активность клеток нейроглии отражает нейроглиальный кальций, связывающий белок S100B, секретируемый астроцитами, участвующий в пролиферации и дифференцировке глиальных и нервных клеток, и вовлекается в организацию метаболических и иммунных функций ГМ [122,173,209]. Впервые протеин S100B был выделен из паренхимы мозга и является белком, специфичным для глиальных клеток. Глиальные клетки считаются преобладающими клетками мозговой ткани, служащими остовом, опорным каркасом для нейронов. В результате нарушения мозгового кровообращения, сопровождающегося апоптозом нейронов, происходит повышение концентрации белка S100B, его уровень отражает масштабы зоны инфаркта мозга и является маркером повреждения ГМ [56,74,115,153,187]. Понижение концентрации S100B информирует о стимуляции процессов пролиферации нейронов через ядерный фактор каппа В с активацией нейропластического эффекта, эти изменения указывают на компенсаторный механизм, возникающий при описанном выше микровоспалении [49,162]. Также известно, что белок S100B отличается специфическим свойством связываться с РКПГ, которые активно экспрессируются во время эмбриогенеза, их содержание снижается во взрослой жизни [56,60,70,161,163,200]. Было замечено, что экспрессия S100B увеличивается при различных патологических состояниях, в том числе при сердечно-сосудистой патологии, воспалительных заболеваниях и СД. Подтверждают последний факт исследования, указывающие на низкую активность РКПГ в почках в физиологических условиях и ее повышение при заболеваниях, связанных с почечной недостаточностью, включая СД [86, 157]. Взаимодействие белка S100B с РКПГ отражено в нескольких исследованиях, посвященных влиянию физической активности на процессы хронического сосудистого воспаления, с их помощью диагностируют пищевые аллергические реакции, получают информацию о стимуляции

миелопоэза, приводящего к моноцитозу, исходя из этого, можно предположить диагностирование КН и у пациентов с транзиторной гипергликемией [153,154]. Но достоверное диагностирование КН у пациентов СД2, опираясь только на уровни гликированного гемоглобина и КПГ, в том числе при условии взаимосвязи последних с РКПГ, недостаточно, так как эти маркеры могут свидетельствовать о шизофрении, бесплодии и различных онкологических заболеваниях [173,183,188]. Н. Аспарух, А. Блажев, М. Цекова в результате собственных исследований подтвердили повышение уровня сывороточных антител к РКПГ у пациентов СД2 и гипертонией [117,172,197]. Д. Индик, A. Bronowicka-Szydełko, A. Gamian сообщают о том, что РКПГ участвуют в патологическом механизме формирования нейродегенеративных заболеваний, так как обнаруживаются в нейронах у пациентов с дегенеративными заболеваниями. Морозова-Рош, в свою очередь, успешно диагностировала в 2016 г. посредством иммуноферментного анализа (ИФА) уровни КПГ [86,197]. В исследованиях отечественных и зарубежных коллег установлено, что уровень белка S100B у пациентов с БМС ГМ и умеренными когнитивными нарушениями (УКН) значимо выше по сравнению с пациентами, страдающими этой болезнью, но имеющими нормальные когнитивные функции, и по сравнению с контрольной группой [12,121,195]. Учитывая высокое сродство, а также специфичность к большому количеству макромолекул, АТ широко используются в иммунотерапевтических методах лечения аутоиммунных и воспалительных заболеваний [107,169]. Белок S100B занимает важную позицию в воспалительных процессах, активируя несколько основных провоспалительных путей посредством внеклеточной передачи сигналов, запуская миграцию и рекрутирование лейкоцитов во время иммунных ответов, индуцируя самоусиливающийся провоспалительный цикл за счет усиления различных провоспалительных цитокинов [122,187]. Изучение концентрации рецепторов к различным нейромедиаторам, уровня нейроспецифических белков и антител к ним является перспективным

направлением научных исследований, так как их взаимосвязь отражает степень нейроиммунной аутоагрессии при повреждении ГЭБ и масштабы ишемически пораженной ткани.

1.5. Взаимосвязь нервной, эндокринной и иммунной систем

На рубеже XX столетия ввиду технического прогресса и широкой распространенности ЦВЗ и СД2 возникло новое научное направление - нейроиммуноэндокринология [86,113]. Для поддержания оптимального функционирования и гомеостаза в организме необходимо адекватное взаимодействие трех жизненноважных систем - нервной, эндокринной и иммунной. Несмотря на взаимообусловленность всех составляющих нейроиммуноэндокринной триады, превосходством обладает ЦНС, выступающая регулятором всех процессов, а иммунная система диссеминированно корректирует работу гормонсекретируемых клеток. Связь регуляторной триады объясняется структурно-функциональными особенностями гипоталамо-гипофизарной системы, нарушение которой может выступать в качестве запускающего механизма развития патологии как в нервной и эндокринной, так и иммунной системах [79,108]. Нарушения в системе иммунного гомеостаза при эндокринных заболеваниях проявляются в формировании АТ против антигенов ткани эндокринной железы, при ишемии клеток ГМ к формированию антител к нейроантигенам. СД является типичным примером иммуноопосредованной эндокринной патологии. В свою очередь, к СД могут привести функциональные нарушения нервной системы, например, стресс [159;207]. Процесс формирования СД также демонстрирует взаимообусловленность разноуровневых организаций, он запускает механизм - стрессовый фактор, который сопровождается повышением уровня бактериальных белков теплового шока, при их связи с антигенами на поверхности макрофагов и инсулинсекретирующих клеток инициируется аутоиммунный ответ, направленный на уничтожение клеток панкреатических островков т лимфоцитами. Установлено, что в 20% случаев СД2 через несколько лет от

дебюта болезни приобретает признаки СД 1 типа, и в крови пациентов отмечается повышение антипанкреатических антител с последующей гибелью инсулинпродуцирующих клеток поджелудочной железы [165;175].

Нейроиммуноэндокринное взаимодействие осуществляется посредством проникновения нейроактивных веществ в иннервируемые ими органы через пептид аминергические нейроны и, непосредственно контактируя с иммунокомпетентными клетками, изменяют их химический состав. Рецепторы лимфоцитов, реагируя на эти изменения, корректируют количество окружающих гормонов и нейромедиаторов с помощью нейротрансмиттеров и гормонов. Иммунная система посредством секретируемых цитокинов направляет сигналы, регулирующие иммунотрансмиттерами и иммунопептидами аксональный транспорт в зависимости от химической природы воздействующего фактора. Лимфоидной тканью секретируются гуморальные факторы, синтезируемые также клетками нервной и эндокринной систем, а в нервной ткани и эндокринной системе секретируются интерлейкины, интерфероны и ряд других медиаторов иммуномодуляции.

1.6. Клинические проявления хронических цереброваскулярных заболеваний у пациентов с СД 2

По данным Клочевой Е.Г., Александровой М.В., Паниной Е.Б (2015г.), «цереброваскулярные заболевания» объединяют в группу заболеваний головного мозга, обусловленных патологией церебральных сосудов с нарушением мозгового кровообращения, приводящих к ХИМ [1,58]. Хроническая сосудисто-мозговая недостаточность - наиболее типичное проявление цереброваскулярной патологии, для нее характерны жалобы пациентов на: периодически возникающие головные боли, ощущение шума в голове, «мелькание мушек» перед глазами, также возможны кратковременные нарушения сознания [90,206]. Часто отмечаются нарушение циркадных ритмов, повышенная утомляемость, нарушение равновесия, походки, снижение памяти и концентрации внимания [97,181].

Чаще данные субъективные проявления возникают после физического или эмоционального напряжения, при смене погоды. В отличие от начальных проявлений недостаточности мозгового кровообращения (НПНМК) ДЭП характеризуется диффузными морфоструктурными изменениями в мозге, возникающими на фоне недостаточности мозгового кровообращения [84, 131]. Клиника сходна с НПНМК, но носит более стойкий характер [36,126]. У пациентов СД2 часто развиваются неврологические осложнения в виде диабетической нейропатии, к ним относят: острые нервно-психические заболевания, возникающие на фоне декомпенсации метаболизма; ОНМК; прогрессирующую диабетическую энцефалопатию (ДЭ) [61,64,109]. Диабетическую энцефалопатию (ДЭ) как определение предложил R. de Jong в 1950 г., ДЭ обычно развивается постепенно, у молодых пациентов ее вялотекущее течение усугубляется последствиями острых гипер- и гипогликемических эпизодов, у возрастных– нарушениями мозгового кровообращения [165,181]. Часто ДЭ проявляется неврозоподобными состояниями, саркопенией, нарушением когнитивных функций и очаговой неврологической симптоматикой [138,155]. Подтверждено, что для пациентов, страдающих СД2, характерна дислипидемия, которая может способствовать изменению мышечно-жирового соотношения в организме, при котором увеличивается масса жировой ткани, тогда как масса поперечно - полосатых мышц снижается, что проявляется снижением силы мышц и, соответственно, приводит к саркопении. В свою очередь, головной мозг почти на 50 % состоит из липидов по сухому весу, что делает его второй по жирности тканью в организме после жировой ткани [177]. Учитывая, что дислипидемия при СД (особенно 2-го типа) неотъемлема, появился термин «диабетическая дислипидемия», развивающаяся в 69% случаев [101,104]. Неврозоподобные расстройства, по данным различных источников, выражены примерно у 30-40% больных СД [29,100]. Их развитие связано с некоторыми этапами адаптации пациентов к приобретенной патологии. На сегодняшний день выделяют 4 этапа психологического расстройства:

начальный связан с развитием СД, второй — с появлением его осложнений, третий — с переводом на инсулинотерапию и четвертый — с необходимостью госпитализации [100, 119]. Факторами риска возникновения психических расстройств у больных СД являются: длительное течение СД2, необходимость инсулинотерапии, низкий уровень образования, неблагополучная домашняя обстановка, возникновение инвалидизирующих осложнений [203,211]. Учитывая широкую распространенность СД2, M. Bleuler обобщил психические расстройства с эндокринной патологией термином «эндокринный психосиндром». У 50% пациентов СД2 тревожность предшествует развитию депрессии, а недепрессивное тревожное расстройство встречается у 60% пациентов с СД2 [29,119]. Неврозоподобные состояния у больных СД2 проявляются обсессивно-фобическим, астеническим и истерическим синдромами. Возможны комбинация и цикличность синдромов при динамическом наблюдении за пациентами [100, 124]. Наиболее распространенным при СД является астенический синдром, проявляющийся снижением памяти, внимания, аппетита и нарушением сна. Бессонница, в свою очередь, провоцирует гипергликемию. Возможно сочетание астенического синдрома с другими психическими отклонениями, в этом случае имеют в виду астено-депрессивный или астено - ипохондрический синдром.

По темпам развития ДЭ делят на быстро и медленно прогрессирующую. Известно, что истинная ДЭ встречается только у больных СД 1 (в 80,7% случаев), поскольку ее развитие обусловлено неэффективным метаболическим контролем. Смешанная энцефалопатия возникает у 82,7% больных СД2 в связи с сопутствующей гиперлипидемией и артериальной гипертонией.

ЦВЗ проявляются как микрососудистыми осложнениями, так и макроваскулярными изменениями, которые в 18 раз чаще через 5-7 лет приводят к ОНМК [65,129,130,150]. В результате этого у больных СД определяется более раннее (на 10—15 лет раньше по сравнению с не

страдающими СД) развитие атеросклероза, а нестабильность атеросклеротических бляшек приводит к возникновению ОНМК. Выделяют ишемическую и геморрагическую цереброваскулярную болезнь. Через патогенез, упомянутый выше, известно, что у пациентов с СД2 ЦВЗ провоцируют ОНМК по ишемическому типу. Геморрагическая цереброваскулярная болезнь развивается в результате повреждения кровеносных сосудов мозга. По данным международных исследований, соотношение ишемического и геморрагического инсультов в среднем не превосходит 5:1 соответственно [28]. По статистическим данным, в государственном бюджетном учреждении - городской клинической больнице №3 (ГБУЗ ГКБ №3) г. Ставрополя за 2018 г. процент встречаемости диагноза «Сахарный диабет» у больных с ОНМК не превышал 24,4%. Летальность у больных СД в результате ОНМК составила 29,7%, в подавляющем большинстве случаев как следствие ишемического инсульта по атеротромботическому типу в бассейне левой средней мозговой артерии. Частота геморрагических ЦВЗ у пациентов с СД и артериальной гипертензией выше, чем у пациентов без артериальной гипертензии. Как гипергликемия, так и гипертензия являются провоцирующими факторами для геморрагического инсульта. Исследования указывают, что частота обширного инсульта и толщина сосудистой стенки значительно выше у больных СД2, чем у пациентов без диабета и с диабетом без ранее перенесенного инсульта [105,114]. Исследования Э. Б. Попыховой показали, что среди больных СД более 10 лет вероятность возникновения ишемического инсульта в 3 раза выше, чем у больных без СД, а также подтвердили, что риск развития ишемического инсульта коррелировал с длительностью СД. У больных СД чаще возникают ишемические инсульты, почти половина из них приходится на летальные случаи, преобладает атеротромботический подтип, но возможно развитие ОНМК по кардиоэмболическому типу и вследствие реологических нарушений (миелопролиферативных заболеваний) [67,103]. На магнитно-резонансной

томографии (МРТ), кроме очаговых изменений, часто определяются признаки лейкоареоза (гиперинтенсивности) в перивентрикулярной зоне, в которых проецируются проводящие пути, обеспечивающие интегративное когнитивное функционирование подкорковых структур с корой ГМ с развитием так называемого «феномена разобщения» [11]. Инсульт у молодых пациентов, страдающих СД, встречается в 3—4 раза чаще, а после 40 лет чаще только в 1,5—2 раза, чем у лиц, не страдающих СД [41].

В России наиболее распространенным диагнозом в неврологической практике является ХИМ. В то же время в большинстве зарубежных стран этот термин не применяется, а выделяются сосудистые когнитивные нарушения (СКН), которые, как правило, развиваются на фоне патологии артериол (церебральной микроангиопатии или БМС) и расцениваются как основное клиническое проявление ЦВЗ [28,109]. Термины «функциональные церебральные нарушения» и «центральная нейропатия» для описания КН у пациентов СД звучали с 1950 г., но не нашли применения. Позднее предложили внедрить «диабет-ассоциированное когнитивное снижение» для легких и умеренных КН при СД.

Понятие «когнитивные функции» подразумевает наиболее сложные функции мозга, с помощью которых осуществляется процесс рационального познания мира, и обеспечивается целенаправленное взаимодействие с ним. Для определения нарушений высших мозговых функций вследствие цереброваскулярной патологии В. Хачинский рекомендовал использовать термин «сосудистые когнитивные расстройства» [98]. Современная классификация КН основывается на степени тяжести расстройств. В начале этого столетия академик Н.Н. Яхно выделил тяжелые, умеренные и легкие КН [61]. Но известна и более ранняя стадия когнитивной дисфункции. Подобное состояние характеризуется как "субъективные КН", то есть пациент предъявляет жалобы на снижение памяти, но успешно справляется с когнитивными тестами [119]. Субъективные жалобы на снижение памяти могут быть связаны с наиболее ранними стадиями развития когнитивной

недостаточности, с различными соматическими заболеваниями, а также с психоэмоциональными проблемами. Специалисты рекомендуют не игнорировать подобные случаи самообращения, так как выделение стадии, предшествующей легким когнитивным нарушениям (ЛКН), способствует своевременному диагностированию УКН, раннему началу и более эффективному терапевтическому вмешательству [61]. ЛКН носят преимущественно нейродинамический характер. При этом страдают скорость обработки информации, оперативная память, способность легко переключаться с одного вида деятельности на другой. ЛКН возникают при снижении в одной или нескольких когнитивных сферах по сравнению с начальным уровнем подготовки, исходя из личностных способностей пациента. ЛКН не влияют на бытовую, профессиональную и социальную деятельность и могут быть как отражением физиологического процесса старения, так и наиболее ранней стадией ЦВЗ. УКН проявляются снижением одной или нескольких когнитивных функций, которые осознаются пациентом и/или заметны окружающим. УКН подтверждаются при объективных методах обследования, но не вызывают профессиональной или бытовой дезадаптации, приводят к затруднению при выполнении сложных видов деятельности, в приобретении новых навыков. УКН рассматривают как промежуточное состояние между возрастными изменениями ЦНС и начальной клинической стадией деменции (то есть УКН не приводят к социальной дезадаптации, но существенно снижают качество жизни пациента). Особый интерес в настоящее время вызывают ранние формы церебральной дисфункции, а именно - ЛКН и УКН, не достигшие стадии деменции. Есть вероятность того, что в случае своевременной диагностики и лечения могут полностью или частично регрессировать [142]. Тяжелые КН приводят к затруднениям в обычной бытовой, профессиональной и социальной деятельности. К тяжелым КН относится деменция. На сегодняшний день проблема когнитивной дисфункции приобретает все большую актуальность в связи с возрастающими требованиями к

эффективной интеллектуальной деятельности в современном обществе. Приводить к появлению КН могут различные неврологические, психиатрические, сосудистые заболевания, черепно-мозговые травмы, опухоли мозга [93,81]. Одной из значимых причин возникновения КН являются расстройства дисметаболической природы, такие как СД [63,123, 131,145,183]. Согласно данным Донецкого национального медицинского университета имени М. Горького, у пациентов с СД2 статистически значимо чаще диагностировали УКН по сравнению с пациентами, страдающими ХИМ, но без СД [65]. Основополагающим фактором раннего развития КН является нарушение регуляции инсулиновой сигнальной системы. Индуцированная олигомерами бетаамилоида потеря мембранных инсулиновых рецепторов представляет собой важный механизм, лежащий в основе нарушения памяти [150]. Также известно, что более низкая концентрация инсулина в ликворе при более высокой концентрации инсулина в плазме крови подразумевает снижение действия инсулина в ЦНС [17,52]. Известно, что инсулин обладает нейропротекторными свойствами оказывает нейротрофическое действие на нейроны ЦНС и, соответственно, положительно влияет на когнитивные и исполнительные функции, внимание, память и эмоции. Ингибируя апоптоз, инсулин способствует выживанию нейронов [53,145]. Подтверждено, что отложения агрегированного амилина - пептидного гормона, антагониста инсулина, отмечаются не только в островках поджелудочной железы, но и в почках, сердце, а также в ГМ, что тоже связано с возникновением КН [30,63,156]. Наиболее часто когнитивный дефицит развивается у больных с длительно существующей ДЭ, но снижение интеллекта определяется и у пациентов с впервые диагностированным СД2 [95]. Это осложнение большинство ученых считает неизбежным [17]. Первичное звено развития СД2, с точки зрения генетики, принято ассоциировать с генами 6 хромосомы, с которой также связан ряд других патологий, в том числе нейродегенеративные заболевания (НДЗ) [110].

В целом границу между сосудистой и нейроденегеративной природой изменений провести сложно [197]. Общей чертой СКН и КН дегенеративного характера является бессимптомность в течение длительного времени. Дифференциальная диагностика, основанная на клинических данных, как правило, не вызывает трудностей [42]. Прежде всего следует ориентироваться на возраст пациента. Известно, что СКН могут возникать в результате органического поражения ГМ (после перенесенного ОНМК в результате ДЭП) или болезней системы кровообращения (АГ, ишемическая болезнь сердца и др.) независимо от возраста, в то время как на долю НДЗ с ранним началом (до 65 лет) приходится около 5% всех случаев заболевания [72]. Характерным когнитивным симптомом СКН является недостаточность управляющей функции (УФ). В основе нарушения УФ лежит поражение лобных долей и/или подкорковых структур ГМ и их связей. Клиника проявляется в снижении мотивации к какой-либо деятельности, невозможности ее планирования и нарушении самоконтроля. Пациенты часто отмечают невнимательность, немотивированно прекращают начатую деятельность, отвлекаются и многократно меняют тему в беседе (резонерство). Лобная импульсивность характеризуется снижением самокритики, пациенты становятся склонными к принятию решений без оценки всех обстоятельств. Внешне пациенты выглядят неухоженными, нетерпеливы, раскрепощены и раздражительны, отсутствует чувство дистанции при общении с посторонними людьми. При НДЗ, в отличие от СКН, стойкое снижение памяти на недавние события является первым и ведущим проявлением заболевания, в то время как воспоминания о давних событиях остаются сохранными, а иногда даже более яркими (закон Рибо), то есть нарушения памяти носят гипокампальный характер. Развиваются конфабуляции - пациентом излагается недостоверная, вымышленная информация. В процессе прогрессирования заболевания нарушается память и на отдаленные события, пациенты способны вспомнить лишь самые важные моменты в жизни. При СКН память менее страдает, даже в запущенных

стадиях заболевания, пациентам лишь сложно воспроизвести информацию при условии относительной сохранности запоминания [95]. Другим часто развивающимся, ранним симптомом НДЗ являются зрительно-пространственные нарушения. Характерной когнитивной особенностью НДЗ является недостаточность номинативной функции речи, что проявляется трудностями называния предметов. Сохранность семантической памяти свойственна для СКН. Флюктуации и брадифрения также считаются более характерными для СКН. Важным аргументом в пользу СКН служит их сочетание с эмоциональными расстройствами, тревогой и субклинической депрессией [44,184]. Предполагается, что когнитивные и эмоционально-поведенческие нарушения при цереброваскулярной патологии имеют общий патофизиологический механизм и связаны с дисфункцией лобно-подкорковых связей [177]. Когнитивные и эмоциональные нарушения взаимно усиливают друг друга. Так, при расстройствах УФ утрачиваются адаптационная способность пациента, его социальная и профессиональная уровнем 4) отсутствие выраженных нарушений повседневной деятельности 5) наличие клинических, анамнестических, нейровизуализационных признаков ЦВЗ 6) отсутствие данных, указывающих на другие заболевания с КН [28].

1.7. Современные диагностические возможности и проблемы выявления когнитивных нарушений

Одна из проблем несвоевременной диагностики КН — недостаточная информированность населения о причинах и распространенности данного заболевания [112]. В современном обществе закрепилось мнение, что снижение памяти является нормальным проявлением старения. По этой причине пациенты и их родственники не обращаются к врачу до развития невозможности самообслуживания, в то время как специфическая терапия на этом этапе уже малоэффективна. Не менее важная причина позднего выявления КН — отсутствие информативного, малоинвазивного и бюджетного метода диагностики. На сегодняшний день первостепенная

задача заключаться в своевременности выявления данного заболевания, до наступления морфоструктурных изменений в головном мозге [48]. В настоящее время диагностика КН в клинической практике осуществляется на основании оценки жалоб со стороны пациента или его близких, так как больной с выраженным КН чаще всего не предъявляет подобных жалоб из-за анозогнозии, а в ряде случаев - со снижением критического отношения к себе. Одним из наиболее распространенных способов диагностики КН является нейропсихологическое обследование с проведением различных тестов [158,160]. В то же время большинство скрининговых когнитивных шкал обладают значительным недостатком — они не предусматривают уровень образования и интеллекта до наступления заболевания. В этом случае рекомендовано использовать опросник IQCODE. Важным компонентом нейропсихологического обследования является определение степени функциональной активности, возможности самообслуживания. Опросник функциональной активности применяют для оценки функционального статуса, который складывается из личностных качеств пациента, его мотивации к определенной активности и социальных возможностей. При постановке диагноза важное значение имеет оценка психоэмоционального статуса. Для определения эмоциональных и поведенческих отклонений используются психометрические шкалы [57].

При объективном осмотре пациентов обращают внимание на выявление симптомов, свидетельствующих о наличии соматической, инфекционной патологии, для исключения вторичного характера поражения. Неврологический осмотр позволяет выявить симптомы, свидетельствующие об очаговом и диффузном поражении ГМ. Важную роль в диагностике КН играет исследование глазного дна, отражающее состояние сосудов ГМ. Ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий (УЗИ БЦА) позволяет оценить уровень стенозирования сосудов, их патологические деформации и, соответственно, полноценность кровоснабжения ГМ [69].

Нейровизуальные методы исследования занимают важное место в диагностике КН и относятся к структурным методам диагностики КН. [199] Приоритет отдается МРТ, при невозможности ее выполнения допустимо использовать компьютерную томографию (КТ) [43]. Визуализация ГМ помогает выявлять морфологические признаки КН — наличие сосудистых изменений, гидроцефалии, опухолей и других объемных образований, демонстрирующих нарушения структуры мозга [183]. В отличие от процессов, типичных для старения, выявляемых патоморфологически (снижение плотности синапсов и утрата аксонов, нейронов коры, в особенности– в лобной доле и в гиппокампе), при деменции эти изменения усугубляются с развитием региональной и/ или глобальной атрофии серого вещества и гиперинтенсивности белого вещества головного мозга (БВГМ), которая часто играет определяющую роль в развитии КН, что обусловлено не только микротромбозами и эмболиями, но и септальными стенозами [31,204]. Это прежде всего связано с особенностями строения артерий БВГМ, они отличаются отсутствием боковых ветвей, прямолинейностью хода, отхождением их от сосудов, значительно больших по диаметру, оказывает на их стенку чрезмерную гемодинамическую нагрузку. Все очаговые и диффузные изменения БВГМ приводят к уменьшению его объёма, расширению желудочков и субарахноидальных пространств, что обозначается как атрофия мозга, она более выражена в височно-теменных областях кортикальных отделов ГМ, выявляется в корональных проекциях [144,148]. Выявленные изменения посредством КТ и МРТ констатируют структурные изменения, характерные для уже возникших КН, помимо этого, проведение МРТ имеет ряд медицинских противопоказаний. Большие надежды в современном мире возлагаются на методики функциональной нейровизуализации, позволяющие выявлять КН на ранних, додементных стадиях заболевания [62]. Наиболее перспективным методом является позитронно - эмиссионная томография (ПЭТ), применяемая для визуализации важнейших биохимических процессов и физиологических

функций ЦНС. На сегодняшний день она усовершенствована определением плотности ткани в зоне интереса благодаря регистрации изменений мозгового кровотока и церебрального метаболизма глюкозы. Патологическая сверхэкспрессия плотности рецепторов или дисрегуляция метаболизма глюкозы отражает изменения в ГЭБ, глиальных клетках и нейронах [85].

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) является более дешевым и доступным современным методом визуализации в ядерной медицине, позволяющим косвенно оценивать функциональное состояние клеток мозга и получать представление о регионарной мозговой перфузии после введения радиофармацевтического препарата, созданного на основе технеция. Изменения перфузии при СКН носят разнообразный характер, наиболее характерным симптомом является снижение перфузии в базальных ганглиях, таламусе, лобной и теменной долях, что позволяет рассматривать данный паттерн как симптом СКН. В то же время высокая стоимость, лучевая нагрузка и территориальная ограниченность выше-перечисленных методов пока не позволяют их широко применять в РФ [183].

Посредством протонной магнитно-резонансной спектроскопии (МРС) возможно неинвазивно количественно оценить уровень и соотношение метаболитов в различных отделах ГМ [109]. Так как они содержатся в телах нейронов, аксонах и дендритах, то могут информировать о ранних симптомах их деструкции. Уровень метаболитов снижается не только при стойком органическом поражении ГМ, но и при преходящих функциональных расстройствах, которые могут затем компенсироваться под влиянием лечения или пройти самостоятельно. Поэтому сведения о содержании метаболитов и их соотношениях весьма противоречивы и требуют дальнейшего изучения для выработки спектроскопических критериев диагностики.

Метод вызванного потенциала является индикатором биоэлектрической активности ГМ, при котором выделяются не просто реакции на тот или иной стимул, а анализируются эндогенные процессы, происходящие в ГМ, связанные с распознаванием и запоминанием стимула [37]. Выделение

когнитивных вызванных потенциалов требует опыта и кропотливого анализа собранных данных, потому, что реакции мозга зависят от различных факторов, которые нельзя оставлять без внимания: возраста пациента, развитости и тренированности памяти, ясности сознания, уровня бодрствования, способности к концентрации, сосредоточению, эмоционального состояния пациента на момент исследования.

Эти методы необходимы для установления локализации и выраженности атрофических изменений в ГМ, для выявления признаков цереброваскулярного заболевания, которые могут иметь бессимптомный характер, но способны привести к развитию КН, а также для выявления потенциально курабельных пациентов в целях контроля регресса КН в ходе лечения [142,198]. Опираясь на опыт предыдущих исследований, клиническая картина и даже данные структурной нейровизуализации не позволяют достоверно предсказать этиологию, лежащую в основе КН, они лишь отражают вовлеченную нейроанатомическую систему. [149] В то же время у 25% пациентов, несмотря на типичный амнестический фенотип - атрофию теменной области и области гиппокампов, отмечалось отсутствие изменений биомаркеров в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). Для подтверждения наличия КН, которые возможно лишь заподозрить выше-описанными способами, а также во избежание субъективизации проводится лабораторная диагностика жидкостных физиологических сред организма, таких как ликвор и плазма крови [91,158]. Биомаркер — это количественно измеряемый показатель, являющийся индикатором биологических процессов в норме, при патологии и при оценке эффективности проводимой терапии [48]. Для пациентов с КН характерно наличие бетаамилоида и уменьшение содержания Р-амилоида в ЦСЖ уже на самых ранних стадиях заболевания, что позволяет дифференцировать КН нейродегенеративного и сосудистого генеза [183]. Но определение ликворологических биомаркеров является достаточно трудоемким и травматичным, технические моменты требуют вмешательства в отделении интенсивной терапии. Более

информативной считается молекулярная визуализация КН посредством изучения сыворотки крови, которая дает информацию о биологических процессах, включая агрегацию белков, нейровоспаление и связанные с ними процессы, что представляется наиболее перспективным, малоинвазивным и достоверным способом ранней диагностики КН. В результате многолетних наблюдений и экспериментальных работ отмечены маркеры, сигнализирующие о развитии специфических процессов, сопровождающихся КН, их классифицируют на ликворные, плазменные/сывороточные и генетические [77]. Однако в настоящее время нет подтвержденного списка официальных диагностических плазменных, сывороточных и генетических биомаркеров, которые бы применялись для установления КН, нет и перечня биомаркеров, позволяющих провести дифференциальную диагностику КН, возникающих на фоне СКН и НДЗ [29,48]. Учитывая, что абсолютные титры антител почти всегда выше в сыворотке, чем в ЦВЗ, достойной альтернативой определения уровня биомаркеров в ликворе является обнаружение АТ к нейроспецифическим белкам в плазме крови посредством ИФА [193].

Отмечены также работы по диагностированию депрессии посредством нейроспецифических биомаркеров [121]. Их результаты предоставляют подтверждающие доказательства нейронального и глиального дистресса при большом депрессивном расстройстве.

Для выявления групп пациентов с высокими факторами риска возникновения КН необходимо прогнозирование появления данной патологии, так как развитие нейросетей и, соответственно, нейропластичности строго индивидуально, особенно в различном возрасте. На сегодняшний день наибольший интерес заключается в выявлении специфических признаков у когнитивно сохранных людей, которые могут служить маркерами появления КН.

1.8. Профилактика и лечение цереброваскулярных заболеваний и когнитивных нарушений

Проведение профилактических мероприятий, с позиции доказательной медицины, является наиболее оправданным методом борьбы с когнитивной дисфункцией. При направлении максимальных усилий на доклиническую профилактику в виде коррекции вероятных факторов риска возникновения ЦВЗ и КН есть вероятность замедления развития осложнений этих заболеваний, а надежда на их устранение мотивирует на проведение исследовательской работы в этом направлении.

Профилактические мероприятия КН имеют ключевое значение и должны проводиться у всех возрастных пациентов, особенно находящихся в группе риска развития деменции [19]. Таким пациентам рекомендуют отказаться от курения, чрезмерного приема алкоголя, увеличить физическую и интеллектуальную активность, придерживаться среднеземноморской диеты с включением в рацион продуктов с высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот. При СКН необходимо избегать применения витамина Е и антидепрессантов. Как симптоматическая терапия рекомендованы ингибиторы холинэстеразы (галантамин, донепезил), а также антагонисты NMDA-рецепторов (мемантин). При назначении ингибиторов холинэстеразы необходимо помнить, что они улучшают когнитивные функции у пациентов с болезнью Альцгеймера и деменцией с тельцами Леви, но существенно не влияют на сосудистую деменцию [134]. Необходимо выяснить список фармакологических препаратов, принимаемых пациентом, которые способны усугубить КН (холинолитики, трициклические антидепрессанты, нейролептики, барбитураты, препараты бензодиазепинового ряда, антигистаминные препараты, бетаблокаторы, статины, сердечные гликозиды) [68]. Подтверждено, что активная социальная позиция, когнитивный тренинг приводят к развитию новых нейронных связей, повышению речевой активности, снижению риска возникновения КН. Необходима профилактика возникновения, а также коррекция уже приобретенных заболеваний сердца, АГ, СД и гиперлипидемии [95].

На сегодняшний день, с позиции доказательной медицины, нет ни одного лекарственного препарата для лечения додементных стадий заболевания. Проведенные клинические исследования не показали положительного влияния более интенсивной сахароснижающей стратегии на риск развития ЦВЗ и деменции по сравнению со стандартной терапией СД2. Тем не менее, пациентам с СКН успешно назначаются статины, ноотропные, вазоактивные, нейротрофические и нейропротективные лекарственные препараты, хотя многие исследователи подходят к их назначению скептически [201,202]. В настоящее время известны эффекты отдельных антигипергликемических препаратов, показавших свое положительное влияние на состояние когнитивных функций у пациентов СД2; в основном данные эффекты получены у представителей группы инкретиновых препаратов, таких как эксенатид, лираглютид и ситаглиптин. В случае раннего выявления КН допустимым считают назначение антидементных препаратов — ингибиторов ацетилхолинэстеразы и мемантина. При длительном приеме этих препаратов было установлено, что они улучшают когнитивные функции при СКН, но не влияют на поведение или социальную активность пациентов [95].

Сосредоточившись на перспективах медикаментозного вмешательства на додементных стадиях КН, следует большее внимание уделить патогенетическому механизму формирования и развития КН [18].

Учитывая роль дофаминергической и норадренергической передачи в развитии нейродинамических и дизрегуляторных нарушений, перспективным представляется использование препаратов, оказывающих комплексное воздействие на нейротрансмиттерные нарушения.

Таким образом, активизируются дофаминергическая и норадренергическая нейротрансмиттерные системы, которые непосредственно вовлечены в обеспечение когнитивной деятельности. Вторичная стимуляция холинергической системы активизирует прокогнитивный потенциал препарата.

Методы лечения, предотвращающие и замедляющие прогрессирование диабетических микрососудистых осложнений, должны: устранять гипергликемию; ингибировать основные механизмы, которые гипергликемия активирует, вызывая сосудистую дисфункцию; нейтрализовать ускорители, такие как воспаление и окислительный стресс; активировать тканеспецифические защитные факторы [152]. Одним из эффективных методов лечения и профилактики легких КН является санаторно-курортное лечение с использованием лечебной грязи и минеральных вод, которые оказывают непосредственное влияние на нейрогенез, усиливая репаративные, нейропротективные процессы и нейропластичность [20]. Наибольшее значение своевременному диагностированию и последующему лечению КН придает тот факт, что СД, как никакое другое заболевание, требует от пациента максимальной активизации и самоотдачи в беспрекословном выполнении всех рекомендаций, что значительно затруднено в случае нарушения когнитивных функций [109].

Признание СД2 в качестве основного фактора риска развития КН побудило к научному исследованию поиска патогенетических механизмов, формирующих хронические цереброваскулярные заболевания, своевременное диагностирование которых будет играть ключевую роль в подборе патогенетической терапии и их профилактики [166].

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика клинического материала

С 2019 г. по 2020 г. на базе многопрофильного стационара г. Ставрополя проведено диагностическое, одноцентровое, одномоментное, обсервационное исследование. В исследование включен 81 больной сахарным диабетом 2 типа в сочетании с хронической цереброваскулярной патологией в возрасте от 30 до 70 лет. Длительность заболевания СД2 составила 6,8±0,92 года. Средний возраст обследованных - 59,8±1,29 года, из них было 35 мужчин (43,2%) и 46 женщин (56,8%).

Все обследованные пациенты распределены в зависимости от пола и возраста, представлены в таблице 1.

Таблица 1

Распределение пациентов по возрасту и полу

Возраст (в годах)	женщины		мужчины		оба пола	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
30-39	3	6,5	1	2,9	4	4,9
40-49	2	4,3	5	14,3	7	8,6
50-59	13	28,3	11	31,4	24	30,9
60-70	28	60,9	18	51,4	46	55,6
Итого:	46	100	35	100	81	100

Из представленной таблицы видно, что большая часть обследованных пациентов была в возрасте 60-70 лет, среди них преобладали женщины. Количество обследованных женщин и мужчин в группе 50-59 лет было примерно одинаковым. Пациенты молодого возраста - 30-39 лет были в наименьшем количестве.

Сбор жалоб и анамнеза заболевания, описание соматического и неврологического статусов, проведение лабораторных и инструментальных методов исследования, а также данные нейропсихологического тестирования позволили выявить у 57 (70,1%) обследованных пациентов диабетическую энцефалопатию (ДЭ), согласно МКБ X (I67.8), эти пациенты включены в основные клинические группы.

Все пациенты разделены на 3 группы:

- В I основную группу включены 26 больных с ДЭ I стадии.
- Во II основную группу включен 31 пациент с ДЭ II стадии.
- Группу сравнения составили 24 человека с СД2.

Распределение больных с СД2 в зависимости от возраста в I, II основных и в группе сравнения представлено в таблице 2.

Таблица 2

Распределение больных с СД2 в зависимости от возраста в I, II основных и в группе сравнения

возраст (лет)	I основная группа, n=26		II основная группа, n=31		группа сравнения, n=24		всего: n=81	
	абс. чис.	%	абс. чис.	%	абс. чис.	%	абс.чис.	%
30-39	-	-	-	-	4	16,7	4	4,9
40-49	-	-	-	-	7	29,2	7	8,6
50-59	8	30,8	12	38,7	4	16,7	24	29,7
60-70	18	69,2	19	61,3	9	37,5	46	56,8
Итого	26	100	31	100	24	100	81	100

Из данных таблицы видно, что у больных СД2 диагностирование ДЭ чаще отмечалось в возрасте 50-59 лет и прогрессировало в более старшем возрасте как в I основной, так и во II основной группах.

Доминирующими жалобами при ДЭ I стадии выступали субъективные расстройства общемозгового характера в виде эпизодически возникающей головной боли, ощущения тяжести в голове, нарушения сна, повышенной утомляемости, периодических вестибулярных нарушений, эмоционально-личностных расстройств в виде раздражительности, тревоги, эмоциональной лабильности и наличия ЛКН (по шкале MMSE - 24 - 29 баллов, по шкале МоСА - 22 - 25 баллов). Критериями для постановки ДЭ II стадии стали нарастание выраженности КН до умеренной степени (по шкале MMSE - 23 и менее баллов, по шкале МоСА - 21 балл и менее), появление стойких общемозговых жалоб и очаговой рассеянной микросимптоматики в виде поражения черепных нервов (чаще VII и IX пар), асимметрии сухожильных рефлексов, наличия чувствительных нарушений, преимущественно в нижних конечностях, а также нарушения координаторных целенаправленных движений. Пациенты с СД2, включенные в группу сравнения, активных жалоб не предъявляли, но отмечали периодически возникающие жалобы общемозгового характера, результаты тестирования не выявили наличия КН (по шкале MMSE - 30 баллов, по шкале МоСА - 26-30 баллов).

Критерии включения в исследование:

-наличие СД 2 типа;

-возраст больных от 30 до 70 лет;

-наличие симптомов, характерных для хронической цереброваскулярной патологии;

-письменное согласие на принятие участия в исследовании.

Критерии не включения в исследование:

-наличие выраженных когнитивных нарушений;

-наличие противопоказаний для выполнения инструментальных исследований;

-трудный венозный доступ;

-состояния, препятствующие проведению нейропсихологического тестирования (тяжелая декомпенсация СД2).

Критерии исключения в исследование:

-наличие сопутствующей патологии (ИБС, онкологические заболевания в анамнезе, хронические заболевания ЖКТ);

-тяжелые перенесенные черепно-мозговые травмы, острые нарушения мозгового кровообращения, эпилепсии в анамнезе, другие заболевания нервной системы;

-отказ от участия в исследовании.

На базе стационара пациенты получали гипогликемическую терапию, антигипоксанты, препараты а-липоевой кислоты, нейропротекторы, антиагреганты, витамины группы В при наличии показаний. В зависимости от показателей глюкозы крови проводилась коррекция гипогликемической терапии.

Все пациенты наблюдались в динамике через 6, 9, 12 месяцев. При необходимости осматривались смежными специалистами: офтальмологом, терапевтом, сосудистым хирургом.

2.2. Нейропсихологическое тестирование

Учитывая жалобы больных на снижение памяти, концентрации внимания, рассеянность, сложности в усвоении нового материала, пациентам проводили нейропсихологическое тестирование. Результаты тестов использовали в оценке степени тяжести КН.

Шкала MMSE – краткая шкала для оценки психического статуса

Шкала MMSE (Mini-mental State Examination) - наиболее часто используемый способ диагностики КН, имеющий высокую валидность, проверенную множеством исследований. Она учитывает такие способности как: ориентация, внимание, краткосрочная и долговременная память, язык и способность выполнять простые письменные и устные задания. Максимально в этом тесте можно набрать 30 баллов, что соответствует

оптимальному состоянию когнитивных функций. Чем ниже итоговый балл, тем более выражен когнитивный дефицит.

Результаты теста трактуются следующим образом:

28–30 баллов – нет нарушений когнитивных функций;

24–27 баллов – преддементные когнитивные нарушения;

20–23 балла – деменция легкой степени выраженности;

11–19 баллов – деменция умеренной степени выраженности;

0 – 10 баллов – тяжелая деменция.

МоСа – тест – Монреальская шкала оценки когнитивных функций

Монреальская шкала когнитивной оценки разработана для быстрого скрининга мягких когнитивных нарушений. Она позволила оценить такие когнитивные функции как: внимание и концентрацию, исполнительные функции, память, речь, оптико-пространственную деятельность, концептуальное мышление, счет и ориентированность. Обследование пациента при помощи данной шкалы занимает приблизительно 10 минут. Максимальное количество баллов - 30, при наличии 26 баллов и больше КН отсутствуют.

Шкала Монтгомери-Асберг для оценки депрессии

Шкала Монтгомери-Асберг для оценки депрессии - клиническая тестовая методика, состоящая из 10 вопросов, каждый из которых оценивается в баллах от 0 до 6. Шкалу использовали для выявления наличия депрессии и определения степени ее тяжести. Чем тяжелее состояние больного, тем больший балл ему присваивается. Общий балл по шкале варьирует от 0 до 60 и снижается в процессе облегчения состояния. При интерпретации данных каждый пункт шкалы оценивался в баллах в соответствии с нарастанием тяжести симптома. Максимальный суммарный балл - 60. Сумма баллов соответствовала степени тяжести депрессии:

0-15 баллов – отсутствие депрессивного эпизода;

16-25 баллов – малый депрессивный эпизод;

26-30 баллов – умеренный депрессивный эпизод;

свыше 30 баллов – большой депрессивный эпизод.

Визуальная аналоговая шкала

Исследование по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) направлено на определение наличия и интенсивности болевого синдрома при выявленных сенсорных нарушениях в дистальных отделах конечностей. С помощью вербальной, визуальной и цифровой шкалы -10 - сантиметровой картонной линейки, в которой сочетаются все три варианта оценки, пациенты распределялись на следующие группы больных:

- без болевого синдрома (0 баллов)
- с легким болевым синдромом (1-3 балла)
- с умеренно выраженным болевым синдромом (4-6 баллов)
- выраженный болевой синдром (7-10 баллов)

Сбор анамнеза, изучение медицинской документации играли важную роль в прогнозировании развития возникающих неврологических, соматических осложнений. Значимую роль при этом имела продолжительность заболевания СД2. Все обследованные были распределены соответственно длительности заболевания СД2 на три группы: от 1 до 6 лет; от 7 до 10 лет; от 10 до 20 лет.

2.3. Инструментальные методы исследования

Важную диагностическую роль у пациентов с ЦВЗ и СД2 играют инструментальные методы обследования, отражающие причинно-следственную связь возникших осложнений. Результаты, полученные при выполнении исследований, важны для определения ведения пациента, рекомендаций на амбулаторный этап и прогнозирования течения заболевания.

2.3.1. Магнитно-резонансная томография

Метод магнитно-резонансной томографии (МРТ) широко применяется в медицинской практике и научных исследованиях для диагностирования заболеваний головного мозга. МРТ относится к абсолютно безопасному для

человека способу визуализации, позволяя распознавать тонкие морфологические и контрастные особенности на изображениях мягких тканей. С появлением сверхпроводящих МРТ - сканеров с магнитными полями удается обеспечить пространственное разрешение исследуемых органов в десятые доли миллиметра, что приближает исследователя к условиям оптической микроскопии неинвазивно. Визуализацию головного мозга использовали для выявления морфологических изменений — наличия проявлений сосудистой патологии, гидроцефалии, исключения опухолей и других объемных образований, демонстрирующих нарушения структуры мозга. Оценка МР - картины осуществлялась по данным МР- протокола шкал при нейродегенеративных заболеваниях в аксиальных, корональных Т2-ВИ и FLAIR режимах (магнитно-резонансный томограф – Toshiba, 1,5 Т, Япония) [226].

Метод МРТ позволил оценить:

- атрофию коры головного мозга, которая оценивалась по шкале Коэдама. При маленьких бороздах и отсутствии атрофии извилин указывалась степень 0, степень 1 информировала о умеренном расширении борозд, умеренной атрофии извилин. Степень 2 показывала существенное расширение борозд и атрофию извилин. 3 степень - еще большее расширение борозд, атрофию извилин по типу «лезвие ножа».
- лейкоареоз белого вещества головного мозга оценивали по четырех - уровневой шкале Фазекас, где 0 был принят за норму, 1- мягкий лейкоареоз, 2- умеренный сливающийся лейкоареоз, 3- тяжелый сливной лейкоареоз.
- наличие постишемических кист. Отсутствие постишемических кист в структурах головного мозга обозначали 0, кисты 3 - 4 мм в диаметре приняты за 1, от 4-х до 7 мм в диаметре - 2, более 8 мм в диаметре - 3).

Метод МРТ стал незаменимым средством исследования биомедицинских исследований, и его применение является исключительно

актуальным в данном исследовании.

2.3.2. Ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий

ДС БЦА – ультразвуковое дуплексное сканирование (дуплексный метод изучения) брахиоцефальных артерий, представляет собой диагностическое исследование сосудов при помощи ультразвука. При допплеровской диагностике скорость кровотока измеряется методом эффекта Допплера. Течение крови исследуется по отражению звуковых волн от кровяных телец. Основной причиной патологических изменений в сосудистой системе, составляющих более 80% всех случаев нарушений кровообращения, являются атеросклеротические поражения БЦА. Атеросклеротические изменения являются также косвенной причиной структурных деформаций сосудов, появления извитости. Формирование атеросклеротических бляшек на внутренней поверхности сосудистой стенки (эндотелии) приводит не только к сужению просвета и, соответственно, гемодинамическим нарушениям, но и к потере эластичности эндотелия. Несомненными достоинствами УЗДС БЦА являются: быстрота и доступность, атравматичность и неинвазивность методики, возможность многократного применения на протяжении короткого промежутка времени, возможность ранней диагностики сосудистой патологии на этапе отсутствия четкой клинической картины заболевания и прогноз состояния сосудов в ближайшем будущем. Состояние сосудов брахиоцефальной области определяли по результатам дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий выполненного на аппарате УЗ – сканер Vivid S6, производство General Electric. Датчики: линейный (8L RS, 13МГц), конвексный (4C RS, 4МГц.

- стеноз внутренних сонных артерий (ВСА) для удобства проведения статистического анализа преобразован в условные цифровые величины (до 40% - 0, от 40 до 60% - 1, не более 60% - 2;
- стеноз позвоночных артерий (ПА) (до 40% - 0, от 40 до 60% - 1, не более 60% - 2.

2.4. Биохимические методы исследования

Определение уровня гликированного гемоглобина проводилось методом мониторинга результатов лабораторных исследований, проведенных накануне нейроиммунологического обследования. Гликированный гемоглобин отражает гликемию, имевшую место на протяжении периода жизни эритроцитов. По содержанию гликированного гемоглобина предполагали, какой была концентрация глюкозы в предшествующие исследованию 4-8 недель. Метод высокоэффективной жидкостной хроматографии, который использовали на базе лаборатории, наиболее полно соответствует современным требованиям. В результате определения уровня гликированного гемоглобина (Hb) пациенты распределены на:

- группу компенсированных (до 12 ммоль/л) больных;
- группу субкомпенсированных (более 12 ммоль/л) больных.

2.5. Иммунологические методы исследования

Для иммуноферментного анализа материалом для исследования служила сыворотка венозной крови 81 пациента. Серологические исследования выполняли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с выявлением специфических антител к NMDA-рецепторам, дофаминовым рецепторам, дофамину и к белку S100, а также определялся уровень белка S100. Метод ИФА является высокочувствительным и высокоспецифичным иммунодиагностическим методом, с помощью которого проводят качественное и количественное определение различных веществ, обладающих свойствами антигена, гаптена (неполноценного антигена) или антитела. Принцип ИФА заключается в специфическом взаимодействии антигена и антитела для создания комплекса АГ/АТ.

Подготовка к проведению лабораторных исследований содержала два основных момента: необходимость соблюдения стандартных условий взятия биологического материала и предотвращение деградации биологически активного вещества в образцах. Во время процедуры взятия крови избегали гемолиза, который возможен при длительном венозном застое, энергичной

аспирации крови шприцем, попадании в просвет иглы воды и детергентов, действии на кровь высокой и низкой температур. Кровь, предназначенная для исследования, забиралась в однотипные, одноразовые центрифужные пробирки, придерживались немедленного отделения плазмы или сыворотки от форменных элементов, так как некоторые вещества могут поглощаться и инактивироваться эритроцитами и лейкоцитами. Кровь центрифугировали в течение 15 минут при скорости 1000×g при температуре +4 °С. С помощью лабораторного дозатора со стерильным сухим наконечником осторожно извлекали полученную сыворотку в 0,6 мл эппендорфы с защелкивающейся крышкой, позволяющей хранить образцы, не опасаясь их загрязнения. В последующем эппендорфы с содержимым помещали в пластиковые контейнеры и однократно замораживали, т.к. размораживание и повторное замораживание повреждает практически все биологические пробы. Серологические исследования проводились с использованием двух наборов:

- набор ELISA для S100 кальцийсвязывающего белка (S100);
- ИФА набор для анти - С100 кальция связывания антител белка (анти-С100).

Для выявления маркеров деструктивно-воспалительных процессов методом иммуноферментного анализа исследовали уровень: белка S100, ААТ к NMDA- рецепторам, ААТ к дофамину, ААТ к дофаминовым рецепторам, ААТ к белку S100.

Постановку ИФА и последующий анализ полученных результатов проводили, используя автоматический иммуноферментный анализатор «Лазурит» (Dynex Technologies, США), руководствуясь инструкциями производителей тест-систем и анализатора.

Исследование проведено в ООО «Центр клинической фармакологии и фармакотерапии» г. Ставрополя с помощью тест-систем, разработанных в ООО НПО «Иммунотэкс» (Россия, Ставрополь).

2.6. Методы статистического анализа

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью статистического программного пакета STATISTICA 12 (StatSoftInc, США). Среднее значение и стандартное отклонение (M±SD) использовались для представления данных исследования. Предварительно каждая выборка определялась на соответствие закону нормального распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка. Поскольку большая часть данных имела распределение, отличное от нормального, для выявления различий между группами были использованы критерии H - Краскела-Уоллиса и апостериорный анализ с попарным сравнением групп с помощью критерия U- Манна-Уитни. С целью описания ненормально распределенных показателей использовались медиана Me, интерквантильный размах Q (25-й и 75-й процентили). С учетом эффекта множественных сравнений для трех попарных сравнений критический уровень статистической значимости был определен как p=0,017. Рассчитывался также коэффициент корреляции Спирмена между ранговымии переменными для определения взаимосвязи показателей, характеризующих аутоиммунный профиль каждой из группы больных.

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ, БИОХИМИЧЕСКИХ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Продолжительность заболевания пациентов с СД2, включенных в исследование

СД 2 типа, протекающий с нарушением метаболизма, ишемическими изменениями в ЦНС, периферических нервах и внутренних органах, является важным фактором в развитии неврологических осложнений. Нами проведен анализ зависимости развития ДЭ от продолжительности заболевания СД2 в I, II основных группах и в группе сравнения, представленный в таблице 3.

Таблица 3

Зависимость развития ДЭ от продолжительности заболевания СД2 в I, II основных группах и в группе сравнения

Продолжительность заболевания СД2 (лет)	I основная группа (ДЭ I), n=26		II основная группа, (ДЭII), n=31		группа сравнения, n=24		всего: n=81	
	абс. чис	%	абс. чис	%	абс. чис	%	абс. чис	%
1 - 6	18	69,2	17	54,8	21	87,5	56	69,1
7-10	6	23,1	11	35,5	3	12,5	20	24,7
Не более 20	2	7,7	3	9,7	-	-	5	6,2
Итого:	26	100	31	100	24	100	81	100

Из данных таблицы видно, что дисметаболические факторы у больных, страдающих СД2 продолжительностью до 10 лет, оказывали влияние на формирование патогенеза ДЭ в обеих основных группах, но чаще отмечены в I основной группе. При длительности СД2 более 10 лет, проявление ДЭ сохранялись, но чаще диагностировались у больных II основной группы.

3.2. Неврологическая симптоматика у больных в I, II основных группах и в группе сравнения, их сравнительная характеристика

На основании изученных объективных клинических данных при оценке жалоб больных в I, II основных группах и в группе сравнения выделены основные клинические синдромы, представленные в таблице 4.

Таблица 4

Основные клинические синдромы в I, II основных группах и в группе сравнения

Основные неврологические синдромы	I основная группа, n=26		II основная группа, n=31		группа сравнения, n=24		всего: n=81	
	абс. чис	%	абс. чис	%	абс. чис	%	абс. чис	%
цефалгический	18	69,2	21	67,7	8	33,3	47	58
астенический	13	50	12	38,7	5	20,8	30	37
когнитивных нарушений	26	100	31	100	-	-	57	70,1
вестибулярный	5	19,2	15	48,4	1	4,2	21	25,9
невротический	1	3,8	4	12,9	-	-	5	6,2
инсомнический	8	30,8	12	38,7	1	4,2	21	25,9
полиневритический	11	42,3	26	83,9	-	-	37	45,7

Из представленной таблицы видно, что в I основной группе с ДЭ I стадии и во II основной группе с ДЭ II стадии наиболее чаще выявлялись цефалгический, астенический синдромы и когнитивные нарушения. Вестибулярный синдром чаще отмечался во II основной группе, а невротические и инсомнические синдромы встречались реже в I и II

основных группах. У большинства обследованных пациентов отмечалась комбинация перечисленных синдромов.

При изучении неврологического статуса в I и II основных группах была выявлена очаговая симптоматика, представленная в таблице 5.

Таблица 5

Очаговая неврологическая симптоматика в I, II основных группах и в группе сравнения

Очаговые симптомы	I основная группа, n=26		II основная группа, n=31		группа сравнения, n=24		всего: n=81	
	абс. чис	%	абс. чис	%	абс. чис	%	абс. чис	%
Нистагмоид при крайних отведениях	2	7,7	13	41,9	-	-	15	18,5
Надъядерный парез лицевого нерва	-	-	20	64,5	-	-	20	24,7
Аксиальные знаки	5	19,2	28	90,3	-	-	33	40,7
Анизорефлексия	5	19,2	8	25,8	-	-	13	16
Нарушения чувствительности полиневритический тип	7	26,9	29	93,5	-	-	36	44,4
Атаксия (статическая, динамическая)	10	38,5	31	100	-	-	41	50,6
Патологические стопные и кистевые знаки	-	-	2	6,5	-	-	2	2,5

Из данных, представленных в таблице, видно, что очаговая симптоматика чаще выявлялась у пациентов II основной группы. К преобладающим симптомам относилось нарушение чувствительности как проявление диабетической полинейропатии. Атактические нарушения

определялась у большинства пациентов, сопровождались нарушением координаторных движений, неустойчивостью в позе Ромберга. Патологические стопные и кистевые знаки расценивались как проявления хронической цереброваскулярной патологии с поражением центральных нейронов пирамидного пути.

3.3. Когнитивные функции у больных СД2 и ДЭ

Когнитивные нарушения в клинической картине ДЭ занимают важное место, определяют тяжесть состояния, прогноз и зачастую - исход заболевания. Клинически значимая когнитивная дисфункция приводит к нарушению трудовой и социальной адаптации и ухудшению качества жизни больных на ранних стадиях ее развития, но особенно, если она достигает стадии деменции. Когнитивные нарушения снижают способность больных с СД2 к адекватному контролю гипергликемии и увеличивают риск развития типичных осложнений, приводящих к инвалидизации и смерти.

Оценка когнитивных функций в I, II основных группах и в группе сравнения проведена по шкале MMSE и MoCA - тесту. Полученные результаты были следующими: в I основной группе, по данным MMSE, было 28,5±0,1 балла, во II основной группе – 25,6±0,4 балла, в группе сравнения – 30,0±0,1 балла. По шкале MoCA в I основной группе было 24,2±0,1 балла, во II основной группе – 16,6±0,1 балла, в группе сравнения – 27,6±0,1 балла.

Результаты нейропсихологического тестирования в I, II основных группах и в группе сравнения, по данным шкалы MMSE и MoCA, представлены на рисунке 1.

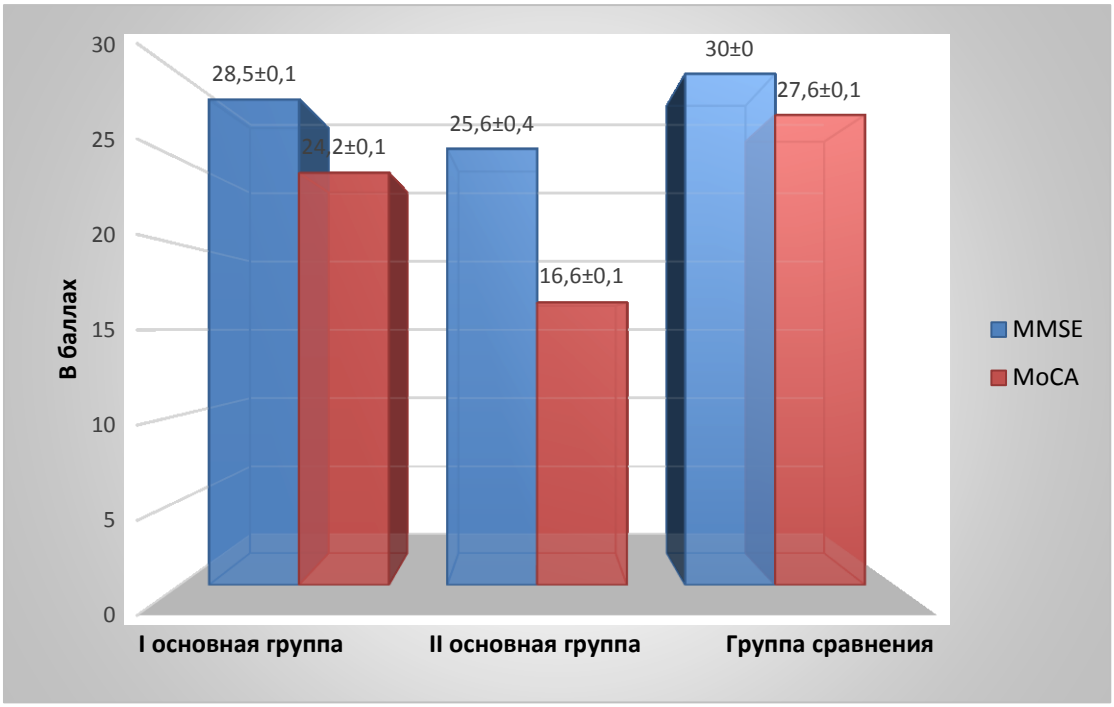


Рисунок 1. **Результаты нейропсихологического тестирования в I, II основной группе и в группе сравнения по данным шкалы MMSE и MoCA**

На представленном рисунке видно, что в результате нейропсихологического тестирования по шкалам MMSE и MoCA у пациентов I основной группы выявлены КН легкой степени, во II основной группе - КН умеренной степени. У пациентов, включенных в группу сравнения, КН не выявлены.

3.4. Определение интенсивности болевого синдрома у больных СД2 и ДЭ по визуально-аналоговой шкале

При обследовании больных СД2 отмечались жалобы на боли различного характера, выявленные у 49 (60,5%) пациентов, выраженность которых определяли по визуально-аналоговой шкале. Наиболее частыми проявлениями были цефалгический и болевой синдромы в конечностях полиневритического типа.

Выраженность болевого синдрома в I, II основных группах и в группе сравнения представлена в таблице 6.

Таблица 6

Выраженность болевого синдрома в I, II основных группах и в группе сравнения

Выраженность болевого синдрома (в баллах)		I основная группа, n=26		II основная группа, n=31		группа сравнения, n=24		всего: n=81	
		абс. чис	%	абс чис	%	абс. чис	%	абс. чис	%
Легкий (0-3 б)	цефалгический	6	23 %	22	71 %	-	-	28	34,6%
	полиневритический	-	-	9	29 %	-	-	9	11,1%
Умеренный (4-6 б)	цефалгический	-	-	5	16,1 %	-	-	5	6,2%
	полиневритический	-	-	3	9,7 %	-	-	3	3,7%

Из представленной таблицы видно, что легкий цефалгический болевой синдром отмечался в I и II основных группах, но чаще - у пациентов II группы, у которых выявлялся и умеренно выраженный цефалгический синдром. Легкие и умеренные полиневритические нарушения отмечали пациенты во II основной группе.

3.5. Инструментальные методы исследования

3.5.1. Магнитно-резонансная томография

Современным и наиболее информативным нейровизуальным методом оценки изменений вещества головного мозга, основаным на выявлении в мозговом веществе распределения плотности ядер водорода (протонов), является магнитно-резонансная томография (МРТ). Данный метод - высоко

информативен уже на начальных стадиях ДЭ, отражает локализацию, выраженность и распространенность макроструктурных изменений головного мозга в виде атрофических изменений, гиперинтенсивности белого вещества, а также наличие единичных постишемических лакунарных кист. Нейровизуальные изменения у больных I, II основных групп и в группе сравнения, по данным МРТ, представлены в таблице 7.

Таблица 7

Нейровизуальные изменения у больных I, II основных групп и в группе сравнения по данным МРТ

МР-изменения	I основная, n=26		II основная, n=31		группа сравнения, n=24		всего: n=81	
	абс. чис (%)	M±m	абс. чис (%)	M±m	абс. чис (%)	M±m	абс. чис	%
Атрофия коры головного мозга	6 23,1%	0,4±0,2	21 67,7%	0,7±0,2	1 4,2%	0,04±0,08	28	34,6%
Наличие лейкоареоза	12 46,2%	0,5±0,1	27 87,1%	0,7±0,1	1 4,2%	0,3±0,1	40	49,4%
Постишемические кисты (лакунарные)	17 65,4%	0,29± 0,09	30 96,8%	0,9±0,2	4 16,7%	0,3±0,1	51	63,0%

По данным МР-изменениям, представленным в таблице, видно, что атрофия коры, наличие лейкоареоза и постишемических кист головного мозга являются наиболее частыми проявлениями, отражающим органические изменения вещества головного мозга у больных СД2, на фоне чего формируется клиническая картина ДЭ.

Выявленные МР-изменения отмечены в I и II основных группах, но чаще они были характерны для пациентов II основной группы с ДЭ II стадии. МР-изменения в меньшей степени отмечаются у пациентов группы сравнения.

Нами был проведен анализ степени атрофии коры головного мозга в I, II основных группах и в группе сравнения, представленный в таблице 8.

Таблица 8

Анализ степени атрофии коры головного мозга в I, II основных группах и в группе сравнения

Степень атрофии коры головного мозга	I основная группа, n=26	II основная группа, n=31	группа сравнения, n=24	P
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	
степень 0	20 (76,9)*	1(3,2)	23 (95,8)	0,034*
степень 1	2(7,7)	11(35,5)*	1 (4,2)	
степень 2	3(11,5)	17(54,8)*	-	
степень 3	1 (3,8)	2 (6,5)	-	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

0 - отсутствие атрофии;1- умеренное расширение борозд;

2 - существенное расширение борозд; 3- большое расширение борозд (по шкале Коэдама).

При оценке показателей степени атрофии коры головного мозга в I, II основных группах и группе сравнения были выявлены статистически достоверные существенные различия: во II основной группе - умеренное и

существенное расширение борозд и атрофия извилин (p = 0,034) *(используемый метод: Хи-квадрат Пирсона*), результаты представлены на рисунке 2.

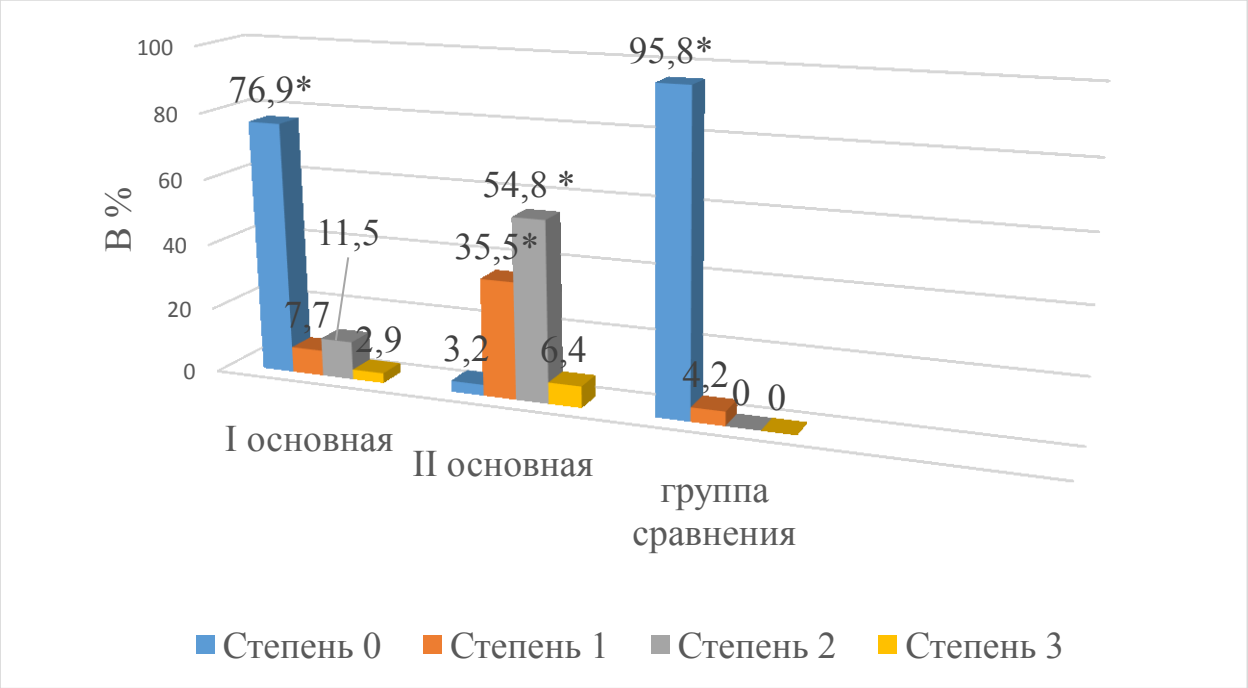


Рисунок 2. **Анализ степени атрофии коры головного мозга в I, II основных и группе сравнения.**

По данным рисунка видно, что статистически значимыми были в группе сравнения, I основной группе - 0 степень атрофии, а во II - группе атрофия 1 и 2 степеней (P=0,034*).

Нами был проведен анализ показателей МР-признаков постишемических кист в I, II основных группах и в группе сравнения, представленный в таблице 9.

Таблица 9

Анализ показателей МР-признаков постишемических кист в I, II основных группах и в группе сравнения

Постишемические кисты (мм)	I основная, n=26	II основная, n=31	группа сравнения, n=24	
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	
3-4 мм	12 (46,2)*	10 (32,3)*	2 (8,3)	0,014 *
5-6 мм	5 (19,2)	13 (41,9)*	2 (8,3)	
7-8 мм	-	5 (16,1)	-	
более 8 мм	-	3 (9,7)	-	

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Согласно полученным данным при сопоставлении показателей МР-признаков постишемических кист нами были выявлены статистически значимые различия (p = 0,014) в I основной группе (кисты 3-4 мм) и во II основной группе (кисты 3 мм и 5 мм) *(используемый метод: Хи-квадрат Пирсона*), изображены на рисунке 3.

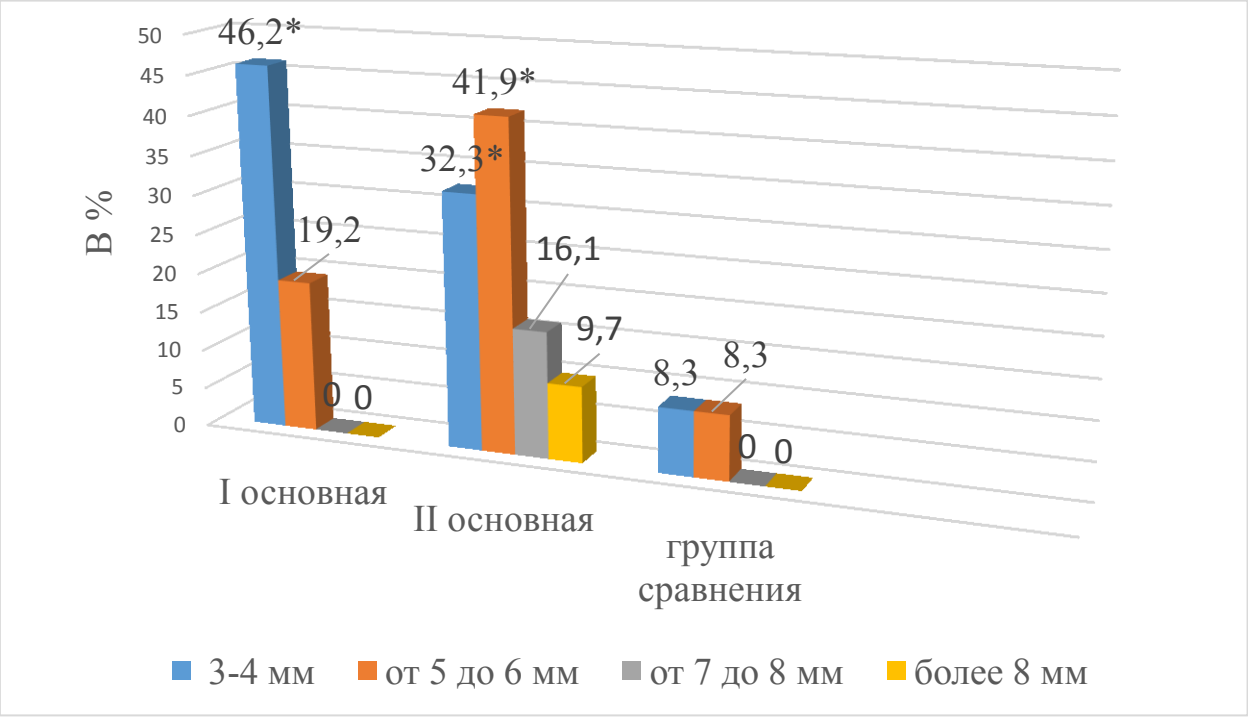


Рисунок 3. **Анализ показателей МР-признаков постишемических кист в I, II основных и в группе сравнения**

По данным рисунка видно, что мелкие постишемические кисты (3-5 мм) были характерны для I и II основных групп, и кисты (4-8 мм) - у пациентов II основной группы (P=0,014*).

Нами был проведен анализ степени выраженности лейкоареоза в I, II основных группах и в группе сравнения, представленный в таблице 10.

Таблица 10

Анализ степени выраженности лейкоареоза в I, II основных и в группе сравнения

Выраженность лейкоареоза	I основная группа, n=26	II основная группа, n=31	Группа сравнения, n=24	P
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	
Без лейкоареоза	14 (53,8)	1 (3,2)	23 (95,8)	0,107
мягкий лейкоареоз	9 (34,6)	9 (29)	1 (4,2)	
умеренный сливающийся лейкоареоз	3 (11,5)	20 (64,5)	-	
тяжелый сливной лейкоареоз	-	2 (6,5)	-	

При сопоставлении степени выраженности лейкоареоза в I, II основных группах и в группе сравнения не удалось установить статистически значимых различий (p = 0,107) *(используемый метод: Хи-квадрат Пирсона)*, что отражено на рисунке 4.

Проявления лейкоареоза, отражающего сосудистый компонент изменений макроструктуры вещества головного мозга в виде различной степени выраженности, представлены на рисунке 4.

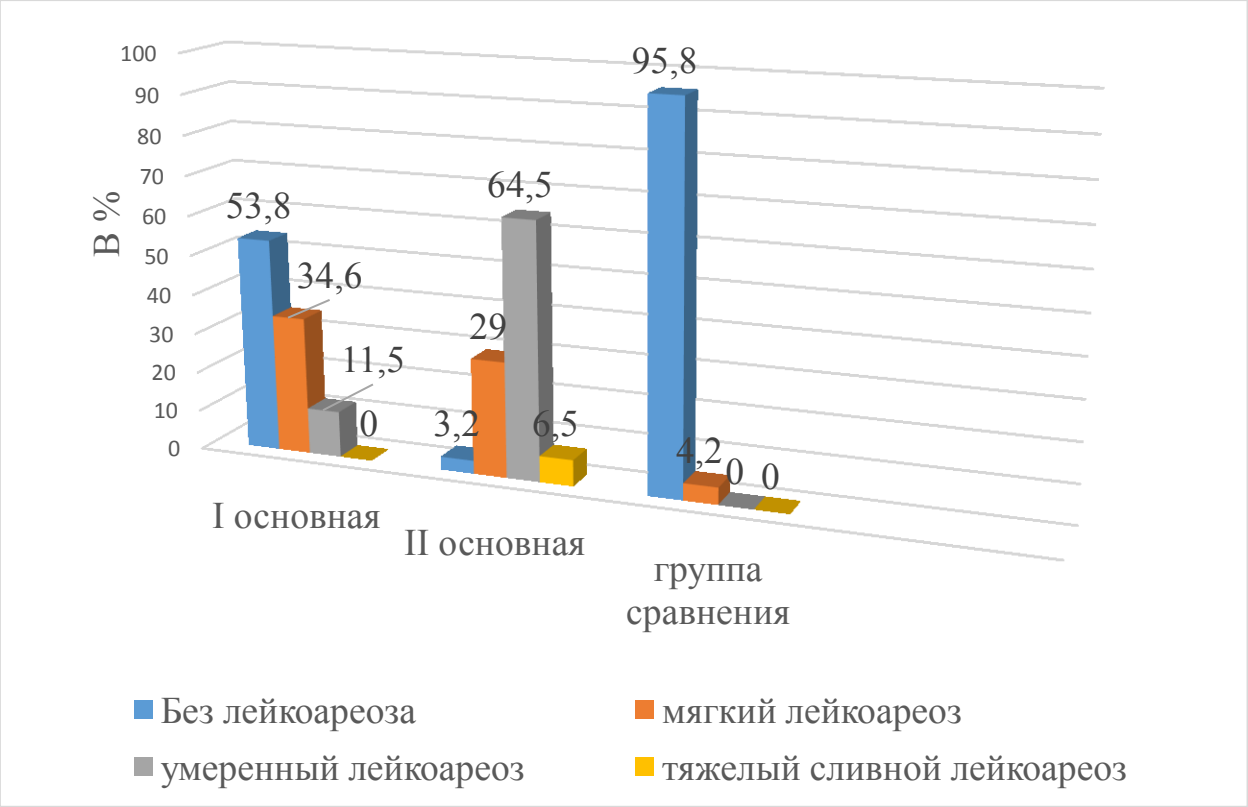


Рисунок 4. **Анализ выраженности лейкоареоза I, II основных группах и в группе сравнения**

3.5.2. Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий

Для поддержания достаточного притока крови, а вместе с ней кислорода и глюкозы в веществе головного мозга необходима адекватная перфузия структур головного мозга. При исследовании каротидных артерий оценивали скорость и направление кровотока, наличие асимметрии в экстракраниальных отделах магистральных сосудов шеи. Определяли локализацию, протяженность, степень стеноза сосудов вследствие атеросклеротического поражения, а также наличие их патологической извитости. Результаты изучения степени стенозов ВСА и ПА, по данным ДС БЦА, в основных группах и в группе сравнения представлены в таблице 11.

Таблица 11

Степени стенозов ВСА и ПА, по данным ДС БЦА, у больных в I, II основных группах и в группе сравнения

Стенозы в (%)	I основная группа, n=26		II основная группа, n=31		группа сравнения, n=24		всего: 81	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число.	%
Стеноз ВСА до 40%	5	19,2	10	32,3	5	20,8	20	24,7
Стеноз ВСА от 40 до 60%	1	3,8	4	12,9	-	-	5	6,2
Стеноз ВСА не выше 60%	-	-	5	16,1	-	-	5	6,2
Стеноз ПА до 40%	3	11,5	4	12,9	3	12,5	10	12,3
Стеноз ПА от 40 до 60%	3	11,5	3	9,7	2	8,3	8	9,9
Стеноз ПА не выше 60 %	1	3,8	3	9,7	0	0	4	4,9

Из представленной таблицы видно, что при исследовании больных методом УЗИ чаще развивались стенозы ВСА и ПА у пациентов I и II основных групп, составившие до 40%.

Нами был выполнен анализ показателей стеноза ВСА в I, II основных группах и в группе сравнения, что отражено в таблице 12.

Таблица 12

Анализ показателей стеноза ВСА в I, II основных группах и в группе сравнения

Категории	стеноз ВСА		p
	Me	$Q_1 - Q_3$	
I основная группа, n=26	2*	1 – 2	0,016*группа сравнения, I основная группа = 0,017
II основная группа, n=31	1	1 – 2	
Группа сравнения, n=24	1	0 – 1	

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Согласно полученным данным, при анализе показателя стеноза ВСА в I, II основных группах и в группе сравнения были установлены существенные различия для I основной группы (p = 0,016) *(используемый метод: критерий Краскела–Уоллиса),* что изображено на рисунке 5.

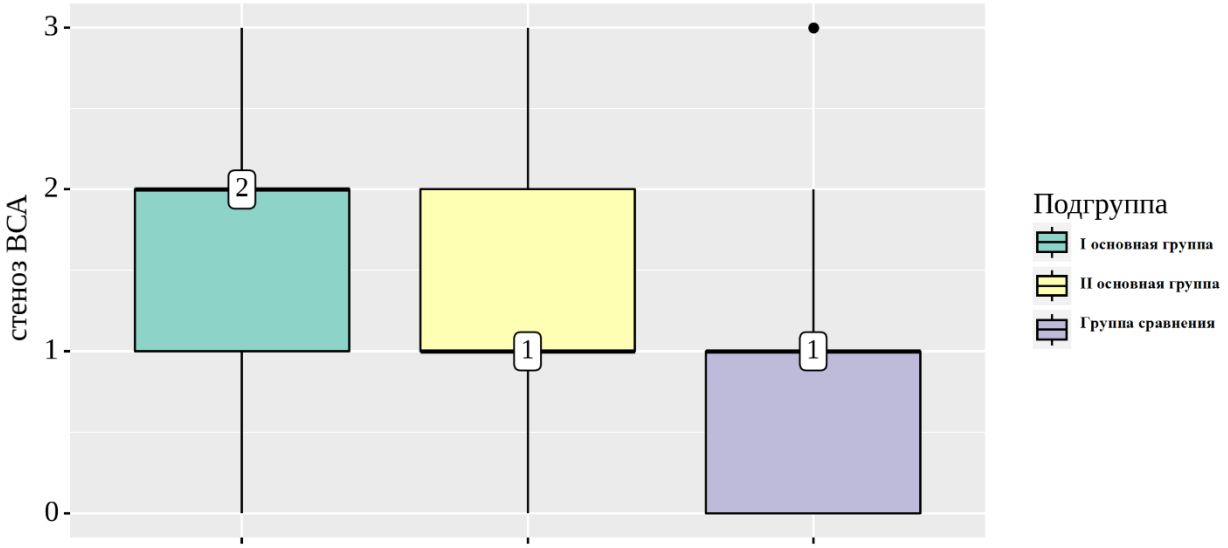


Рисунок 5. **Анализ показателей стеноза ВСА в I, II основных группах и в группе сравнения**

Нами был проведен анализ показателей стеноза ПА в I, II основных группах и в группе сравнения, что представлено в таблице 13.

Таблице 13

Анализ показателей стеноза ПА в I, II основных группах и в группе сравнения

Категории	стеноз ПА		p
	Me	$Q_1 - Q_3$	
I основная группа, n=26	1	1 – 2	0,024* Группа сравнения, II основная группа = 0,021
II основная группа, n=31	2*	1 – 2	
группа сравнения, n=24	1	0 – 1	

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

При оценке показателей стеноза ПА в I, II основных группах и в группе сравнения нами были установлены статистически значимые различия для II основной группы (p = 0,024) *(используемый метод: критерий Краскела–Уоллиса),* что отображено на рисунке 6.

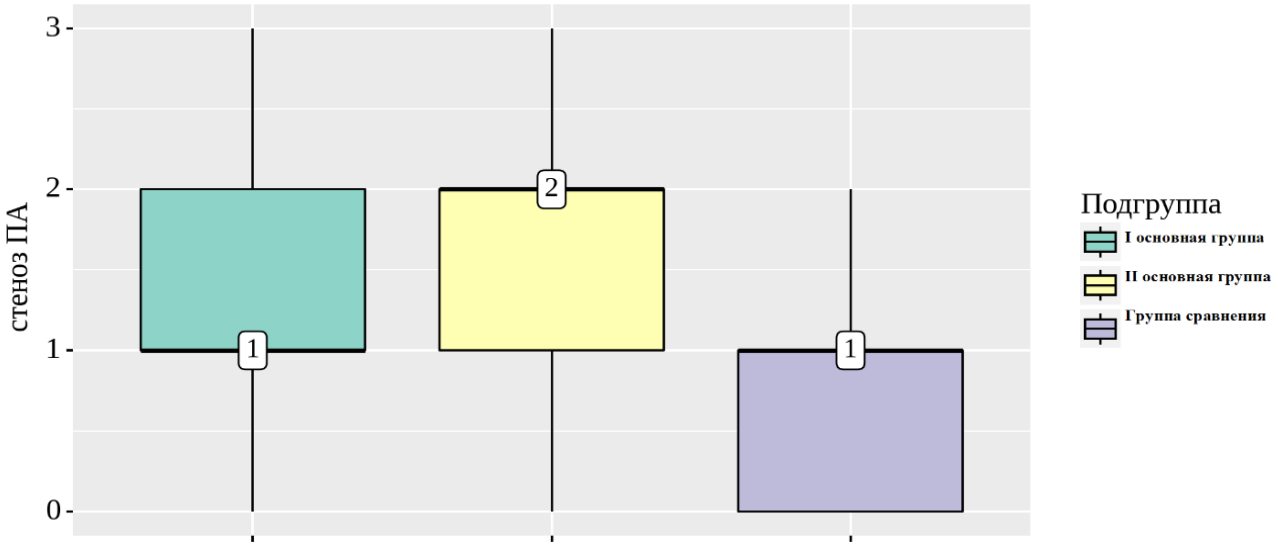


Рисунок 6. **Анализ показателей стеноза ПА в I и II основных группах и в группе сравнения**

3.6. Биохимические исследования

В настоящее время определение уровня гликированного гемоглобина служит важным диагностическим критерием СД2, является незаменимым в мониторинге углеводного обмена, в оценке эффективности сахароснижающей терапии и имеет доказанное влияние на прогноз заболевания. Уровень гликированного гемоглобина в I и II основных группах и в группе сравнения представлен в таблице 14.

Таблица 14

Уровень гликированного гемоглобина в I и II основных группах и в группе сравнения

Тяжесть состояния по уровню гликированного гемоглобина	I основная, n=26		II основная, n=31		Группа сравнения, n=24		Всего: n=81	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	Абс. число.	%
Компенсация (до 12 ммоль/л)	10	38,5	16	51,6	24	100	50	61,7
Субкомпенсация (выше 12 ммоль/л)	16	61,5	15	48,4	0	100	31	38,3
Итого:	26	100	31	100	24	100	81	100

Данные, представленные в таблице, показывают, что большинство пациентов обследованы в стадии компенсации по основному заболеванию - СД2.

3.7. Психоэмоциональный статус у пациентов СД2 и ДЭ

Депрессивные расстройства считаются важным провоцирующим фактором метаболической декомпенсации у пациентов СД2. Депрессия, ассоциированная с диабетической энцефалопатией, вносит существенный вклад в развитие когнитивного дефицита у данного контингента больных.

Оценку психоэмоционального статуса, отражающую уровень депрессии проводили с помощью теста Монтгомери — Асберг. При этом по результатам теста выявлено, что в I основной группе с малым депрессивным эпизодом было 42,3% пациентов (16,7±9,6 балла), с умеренным депрессивным эпизодом было 19,2% (26,7±15,4 балла). Во II основной группе с малым депрессивным эпизодом было 32,3% пациентов (21,2±6,7 балла), с умеренным депрессивным эпизодом было 29,0% (27,3±10,3 балла), с большим депрессивным эпизодом - 16,1% (34,8±17,4 балла). В группе сравнения выявлены пациенты с малым депрессивным эпизодом - 4,2% (19,9±9,5 балла), с умеренным депрессивным эпизодом - 4,2% (28,3±12,6 балла).

Количество пациентов с наличием малого, среднего и большого депрессивных эпизодов в I и II основных группах и в группе сравнения по данным теста Монтгомери — Асберг представлено в таблице 15.

Таблица 15

Количество пациентов с депрессивными эпизодами в I и II основных группах и в группе сравнения, по данным теста Монтгомери — Асберг

Шкала М-А (в баллах)	I основная, n=26		II основная, n=31		Группа сравнения, n=24		Всего: n=81	
	абс. число	%	абс число	%	абс. число	%	абс число	%
Без депрессии	10	38,5	7	22,6	22	91,7	39	48,1
МД	11	42,3	10	32,3	1	4,2	22	27,2
УД	5	19,2	9	29,0	1	4,2	15	18,5
БД	0	0	5	16,1	0	0	5	6,2
Итого	26	100	31	100	24	100	81	100

МД- малый депрессивный эпизод; УД- умеренный депрессивный эпизод; БД - большой депрессивный эпизод.

По данным представленной таблицы видно, что на фоне СД2 развивались изменения психоэмоциональной сферы в виде малого и среднего депрессивных эпизодов как в I, так и во II основной группах. Большой депрессивный эпизод был характерен для пациентов II основной группы. У 48,1 % пациентов депрессия не выявлена.

Глава IV. Нейроиммунологические изменения у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с диабетической энцефалопатией

4.1. Роль нейромедиаторов в реализации функциональной деятельности ЦНС

Одним из важных механизмов функционирования ЦНС является ее реализация с участием нейромедиаторов и белков. Одним из них является дофамин, осуществляющий передачу импульсов между нейронами. Он принимает участие в обеспечении контроля поведенческих реакций, высших видов деятельности – мотивации, обучения, тонкой моторной координации, памяти, внимания. Дофаминергические нейроны принимают участие в реализации мышления и когнитивных процессов. Пресинаптическая ауторегуляция дофаминергической передачи реализуется с участием дофаминовых рецепторов, которые оказывают влияние на импульсную активность дофаминовых нейронов, синтез, высвобождение и метаболизм дофамина, что клинически сопровождается угнетением или усилением психоэмоционального состояния.

Кроме этого, в механизме синаптической пластичности, необходимой для обучения и памяти, участвуют NMDA-рецепторы, многофункциональные надмолекулярные образования, регулирующие работу ионных каналов. Основным возбуждающим нейромедиатором в ЦНС является глутамат. Основные представители глутаматергической системы - NMDA-рецепторы, а их субъединица NR2A – основная мишень для аутоантител, исследуемых при иммунологических методах. Длительная активация глутаматергической системы, NMDA-рецепторов вызывает токсичный эффект для нейронов, сопровождается их гибелью. Важное значение при передаче сигналов, процессах пролиферации, выживания и дифференцировки клеток отводят белку S100B. При высокой концентрации, возникающей при активации глутаматергической системы, белок S100B запускает синтез

провоспалительных цитокинов приводит к токсическому эффекту и как следствие - к апоптозу нейронов.

Антитела к белку S100B изменяют активность нейронов гиппокампа и гипоталамуса, вызывая их торможение, снимают мотивационное напряжение, направленное на осуществление стереотипа поведения. Изучая наличие белков S100B, возможно подойти к решению вопросов, касающихся коррекции нейродегенеративных процессов, работы организма в целом.

Таким образом, описанные нейромедиаторы и нейрорецепторы являются биомаркерами и представляют собой важный объект исследования как индикаторы, учитывающие развитие, активность и повреждение ЦНС. Их изучение можно рассматривать как перспективную фармакологическую мишень при поиске веществ для лечения многих неврологических заболеваний, в частности, хронической цереброваскулярной патологии.

4.2. Концентрация ААТ к NMDA-рецепторам, к дофаминовым рецепторам 2 типа, к дофамину и к белку S100B и корреляционные связи в I и II основных группах и в группе сравнения

Для изучения изменений иммунологических показателей у больных СД 2 и выявления иммунологических реакций на фоне метаболических и хронических ишемических нарушений нами проведено определение уровней концентрации ААТ в сыворотке крови к NMDA-рецепторам, дофаминовым рецепторам 2 типа, дофамину и белку S100B в I и II основных группах и в группе сравнения, представленное в таблице 16.

Таблица 16

Уровни концентрации ААТ в сыворотке крови к NMDA-рецепторам, дофаминовым рецепторам 2 типа, дофамину и белку S100B в I и II основных группах и в группе сравнения

Показатель (в Ед/мл)	I основная группа, n=26 Me Q (25-75%)	IIосновная группа, n=31 Me Q (25-75%)	группа сравнения n=24 Me Q (25-75%)
ААТ к NMDA рецепторам	12,5 (8,1-15,7)	19,2 (10,6-23,2) p=0,016212*	11,9 (3,9-20,5)
ААТ к DR2 рецепторам	20,9 (13,4-24,1)	21,5 (15,9-24,2) p=0,014568*	13,6 (5,5-22,4)
ААТ к дофамину	6,4 (4,2-16,2)	10,3 (4,4-20,0) p=0,006233*	5,5 (2,6-11,2)
ААТ к белку S100B	8,1 (4,9-15,8)	10,8 (5,4-21,0) p=0,018982	6,3 (4,5-10,5)

(использован критерий Краскела-Уоллиса)

*- статистически достоверные различия с учетом критических значений p=0,017.

Из данных таблицы видно, что при изучении концентрации ААТ к NMDA-рецепторам, DR2 - рецепторам, дофамину и белку S100B удалось установить умеренное повышение концентрации ААТ к NMDA-рецепторам, ААТ к DR2 у пациентов группы сравнения и основных групп, повышение концентрации ААТ к дофамину и ААТ к белку S100B отмечалось у пациентов II основной группы (при верхней границе нормальных значений до 10 Ед/мл).

Важно отметить, что уже в группе сравнения было повышение концентрации ААТ к NMDA-рецепторам (Me= 11,9 Ед/мл), что указывает на активацию иммунной системы у пациентов с СД2 на доклинической стадии

ДЭ. На данном этапе течения заболевания, когда при проведении нейропсихологического тестирования еще не подтверждается когнитивный дефицит, уже имеются иммунологические предпосылки - нейроны находятся под негативным воздействием каскада патобиохимических реакций.

Отмечено, что уровень ААТ к DR2-рецепторам был выше нормальных значений (Me = 13,6 Ед/мл). Апостериорный анализ при попарном сравнении группы сравнения и II основной группы на основании критерия Манна-Уитни обнаружил достоверные отличия ААТ к NMDA-рецепторам, DR2-рецепторам, дофамину. Различия между I и II основными группами были незначительными, однако прослеживалась динамика последовательного нарастания уровней ААТ к нейрорецепторам и дофамину между I и II основными группами по отношению к группе сравнения.

При определении концентрации белка S100B в плазме крови отмечено повышение его уровня до Me=37,2 нг/мл у больных в группе сравнения (при нормальных значениях — 0,57- 2,15 нг/мл). Содержание белка S100B в I и II основных группах было ниже, различия не были статистически значимыми: в I группе - Me=25,6 нг/мл; во II группе - Me=26,7 нг/мл.

Таким образом, наше исследование подтверждает, что S100B действует синергично с провоспалительными цитокинами и в высоких концентрациях, ведет себя как цитокин, усиливающий и сохраняющий воспаление, приводящее к оксидантному повреждению нейронов.

Для выявления связи между концентрацией уровней сывороточных ААТ к NMDA – рецепторам, ААТ к дофаминовым рецепторам 2 типа, ААТ к дофамину, ААТ к белку S100B в I и II основных группах и в группе сравнения проведен корреляционный анализ по методу Спирмена, результаты которого представлены в таблице 17.

Таблица 17

Корреляционная взаимосвязь уровней ААТ к NMDA – рецепторам, ААТ к DR2, ААТ к дофамину, ААТ к белку S100B в I и II основных группах и в группе сравнения

Группы	Аутоантитела к мозговым антигенам	ААТ NMDA	ААТ DR2	ААТ дофамин	ААТ S100B
I основная группа	ААТ NMDA		0,496**	0,655**	0,608**
	ААТ DR2	0,496**		0,775***	0,759***
	ААТ дофамин	0,655**	0,775***		0,921***
	ААТ S100B	0,608**	0,759***	0,921***	
II основная группа	ААТ NMDA		0,411	0,414	0,468**
	ААТ DR2	0,411		0,634**	0,791***
	ААТ Дофамин	0,414	0,634**		0,769***
	ААТ S100B	0,468**	0,791***	0,769***	
группа сравнения	ААТ NMDA		0,699**	0,636**	0,745***
	ААТ DR2	0,699**		0,872***	0,843***
	ААТ дофамин	0,636**	0,872***		0,933***
	ААТ S100B	0,745***	0,843***	0,933***	

(*) < 0,45 - признак слабой тесноты связи; (**) 0,45-0,7 - признак умеренной тесноты связи; (***)>0,7 и более - признак высокой тесноты связи. Все значения коэффициента корреляции достоверны ($p<0,05$) (по методу Спирмена).

Из данных таблицы видно, что в I и II основных группах выявлена сильная связь концентраций ААТ к дофамину и ААТ к белку S100B, ААТ к DR2-рецепторам и ААТ к белку S100B, а также в I основной группе - АТТ к DR2-рецепторам и ААТ к дофамину. При этом в группе сравнения сильная связь выявлена между концентрацией ААТ к NMDA-рецепторам, ААТ к DR2 и ААТ к дофамину и ААТ к белку S100B (r=0,933), ААТ к DR2-рецепторам и ААТ к дофамину. Умеренная связь в I и II основных группах выявлена у

ААТ к NMDA-рецепторам и ААТ к белку S100B и ААТ к дофамину, а в I группе - и ААТ к DR2-рецепторам. В группе сравнения умеренная корреляционная связь концентраций отмечена ААТ к NMDA-рецепторам и ААТ к DR2-рецепторам и ААТ к дофамину.

Полученные данные показывают активацию иммунной системы в виде наличия высоких, статистически значимых концентраций ААТ в группе сравнения у больных СД2 на доклинической стадии развития когнитивных нарушений, что является важным показателем влияния оксидантного стресса, эксайтотоксичности уже на этой стадии заболевания. По мере прогрессирования патологического процесса с появлением легких КН в I основной группе характер иммунологических показателей незначительно ослабевает. Во II основной группе при наличии умеренных КН также прослеживается незначительное ослабление концентрации выявленных ААТ. Данная закономерность показывает механизмы развития и закономерную последовательность этапов эксайтотоксичности при формировании диабетической энцефалопатии. Наличие высоких показателей ААТ к белку S100B в I, II основных группах и в группе сравнения свидетельствует о его значительной роли в поддержании процессов оксидантного стресса, воспаления, повреждения нейронов на всех этапах развития ДЭ у больных СД2.

4.3. Изучение взаимосвязи между возрастом больных СД2, длительностью заболевания, уровнем гликированного гемоглобина и данными инструментальных исследований

Известно, что увеличение возраста пациентов, продолжительность заболевания сахарным диабетом 2 типа, колебания показателей глюкозы сыворотки крови сопровождаются микро-и макрососудистыми нарушениями, развитием атеросклеротических изменений, дислипидемией, что ведет к формированию церебральных жалоб с когнитивными и психоэмоциональными нарушениями. При дальнейшем прогрессировании

патологического процесса выявляются макроскопические изменения выявляемые инструментальными методами исследования.

В нашем исследовании проведен сравнительный анализ взаимосвязи возраста пациентов, уровня гликированного гемоглобина, данных инструментальных методов исследования (МРТ головного мозга и УЗИ БЦА). Распределение пациентов в группах по возрасту было следующим: в I основной группе - 60,1±1,4 года, во II основной группе - 62,8±1,6 года, в группе сравнения – 54,4±2,5 года. Средний уровень гликированного гемоглобина в группах был следующий: в I основной группе – 14,9±0,4 ммоль/л, во II основной группе – 20,3±0,2 ммоль/л, в группе сравнения – 8,7±0,3 ммоль/л.

Корреляционная взаимосвязь показателей инструментальных исследований, уровня гликированного гемоглобина, длительности заболевания СД2 с возрастом больных в группе сравнения представлена в таблице 18.

Таблица 18

Корреляционная взаимосвязь показателей инструментальных исследований, уровня гликированного гемоглобина, длительности заболевания СД2 с возрастом больных в группе сравнения

показатели	МРТ лейкоареоз	Стеноз ВСА	Hb	Длительность заболевания	Возраст (гр. сравнения)
МРТ лейкоареоз		0,630**	-0,259	0,403	0,643**
Стеноз ВСА	0,630**		0,106	0,061	0,467**
Hb	-0,259	0,106		-0,664**	-0,303
Длительность заболевания СД2	0,403	0,061	-0,664**		0,321
Возраст	0,643**	0,467**	-0,303	0,321	

(*) < 0,45 - признак слабой тесноты связи; (**)0,45-0,7 - признак умеренной тесноты связи; (***)>0,7 и более - признак высокой тесноты связи. Все значения коэффициента корреляции достоверны (p<0,05) (метод Спирмена).

Из данных таблицы видно, что у пациентов группы сравнения выявлены умеренные, статистически значимые корреляционные связи между возрастом пациентов и стенозом ВСА, уровнем гликированного гемоглобина и длительностью заболевания СД2. Отмечена тенденция к слабой связи между длительностью заболевания СД2 и лейкоареозом, а также между длительностью заболевания и возрастом больных СД2. Результаты исследования группы сравнения показывают, что такие показатели как возраст больного, длительность заболевания СД2, уровень гликированного гемоглобина в сочетании с изменениями брахиоцефальных артерий (ВСА) создают предпосылки для формирования клинической картины диабетической энцефалопатии уже на ранних этапах заболевания СД2.

Корреляционная взаимосвязь показателей инструментальных исследований, уровня гликированного гемоглобина, длительности заболевания СД2 и возраста больных в I основной группе представлена в таблице 19.

Таблица 19

Корреляционная взаимосвязь показателей инструментальных исследований, уровня гликированного гемоглобина, длительности заболевания СД2 и возраста больных в I основной группе

показатели	МРТ лейкоареоз	Стеноз ВСА	Hb	Длительность заболевания СД2	Возраст
МРТ лейкоареоз		0,443*	0,175	-0,268	0,224
Стеноз ВСА	0,443*		-0,179	0,272	-0,345
Hb	0,175	-0,179		0,234	-0,115
Длительность заболевания СД2	-0,268	0,272	0,234		0,454**
Возраст	0,224	-0,345	-0,115	0,454**	

(*) < 0,45 - признак слабой тесноты связи; (**)0,45-0,7 - признак умеренной тесноты связи; (***)>0,7 и более - признак высокой тесноты связи. Все значения коэффициента корреляции достоверны (p<0,05) (метод Спирмена).

Из данных таблицы видно, что в I основной группе выявлены умеренная связь между возрастом больных и длительностью заболевания СД2, слабая связь между наличием стеноза ВСА и лейкоареозом (по МРТ). Имеется тенденция к слабой связи между возрастом и степенью стеноза ВСА. Таким образом, в I основной группе выявлены достоверные признаки, имеющие связь с клинической картиной ДЭ с наличием легких когнитивных нарушений.

Корреляционная взаимосвязь показателей инструментальных исследований, уровня гликированного гемоглобина, длительности заболевания СД2 и возраста больных во II основной группе представлена в таблице 20.

Таблица 20

Корреляционная взаимосвязь показателей инструментальных исследований, уровня гликированного гемоглобина, длительности заболевания СД2 и возраста больных во II основной группе

показатели	МРТ лейкоареоз	Стеноз ВСА	Hb	Длительность заболевания СД2	Возраст
МРТ лейкоареоз		0,630**	0,274	-0,454**	0,643**
Стеноз ВСА	0,630**		0,200	-0,035	0,043
Hb	0,274	0,200		-0,035	0,008
Длительность заболевания СД2	-0,454**	-0,035	-0,035		0,539**
Возраст	0,643**	0,043	0,008	0,539**	

(*) < 0,45 - признак слабой тесноты связи; (**)0,45-0,7 - признак умеренной тесноты связи; (***)>0,7 и более - признак высокой тесноты связи.

Все значения коэффициента корреляции достоверны ($p<0,05$) (метод Спирмена).

Из данных таблицы видно, что во II основной группе выявлена умеренная связь между возрастом больных и наличием лейкоареоза, а также

между возрастом и длительностью заболевания СД2.

Таким образом, выявленные изменения по данным МРТ, продолжительность заболевания СД2 и возраст пациентов принимают участие в формировании клинической картины ДЭ во II основной группе с наличием умеренных когнитивных нарушений.

4.4. Корреляционная взаимосвязь между ААТ к нейрорецепторам и данными инструментальных исследований

Хроническая цереброваскулярная патология в сочетании с СД2 сопровождается общемозговыми нарушениями и изменениями, выявляемыми при использовании дополнительных методов, показывающих наличие изменений структуры вещества мозга и сосудистой стенки. Морфологические изменения вещества головного мозга, возникающие на фоне снижения перфузии, стенозирующие изменения сосудов брахиоцефальных отделов достоверно информируют о необратимых дегенеративных процессах.

По данным нашего исследования, выявлены иммунологические изменения концентрации ААТ к нейрорецепторам в основных группах и в группе сравнения, в связи с чем необходимо исследование взаимосвязи этих процессов для понимания механизма развития заболевания и дальнейшего прогноза течения.

Проведен корреляционный анализ взаимосвязи между данными, полученными методом УЗИ БЦА, МРТ и уровнем ААТ к NMDA- рецепторам и уровнем ААТ к DR2 - рецепторам у пациентов I и II основных групп и в группе сравнения, представленный в таблице 21.

Таблица 21

Корреляционный анализ взаимосвязи между изменениями, выявленными методом УЗИ БЦА, МРТ и уровнем ААТ к NMDA-рецепторам и уровнем ААТ к DR2 – рецепторам, у пациентов I основной группы.

I основная группа	показатели	МР-атроф	МР-лейк	МР-кисты	стеноз ВСА	стеноз ПА	ААТ NMDA	ААТ DR2
	МР-атрофия		0,086	0,071	-0,119	-0,060	0,491*	0,254
	МР-лейкоареоз	0,086		0,091	0,443*	0,336	-0,084	0,443*
	МР-кисты	0,071	0,091		0,169	-0,235	-0,012	0,046
	Стеноз ВСА	-0,119	0,443*	0,169		0,334	-0,151	0,104
	Стеноз ПА	-0,060	0,336	-0,235	0,334		-0,052	0,164
	ААТ NMDA	0,491*	-0,084	-0,012	-0,151	-0,052		0,496**
	ААТ DR2	0,254	0,443*	0,046	0,104	0,164	0,496**	

(*) < 0,45 - признак слабой тесноты связи; (**)0,45-0,7 - признак умеренной тесноты связи; (***)>0,7 и более - признак высокой тесноты связи (метод Спирмена).

С появлением легкого когнитивного дефицита у пациентов I основной группы выявленные корреляционные связи ослабевают, но сохраняется тенденция к взаимосвязи между лейкоареозом (по МРТ), стенозом ВСА (по УЗИ). В то же время у пациентов I группы отмечены слабые корреляционные связи между уровнем ААТ к NMDA - рецепторам и атрофией коры головного мозга, выявленной методом МРТ, а также между уровнем ААТ к DR2 и лейкоареозом, выявленным методом МРТ. Сохраняются статистически

достоверные связи умеренной тесноты между ААТ к NMDA- рецепторам и ААТ к DR2.

В таблице 22 представлен корреляционный анализ по методу Спирмена, отражающий взаимосвязи между изменениями, выявленными методом УЗИ БЦА, МРТ и уровнем ААТ к NMDA- рецепторам и уровнем ААТ к DR2-рецепторам, у пациентов II основной группы.

Таблица 22

Корреляционный анализ взаимосвязи между изменениями выявленными методом УЗИ БЦА, МРТ и уровнем ААТ к NMDA-рецепторам и уровнем ААТ к DR2 – рецепторам, у пациентов II основной группы

II основная группа	показатели	МРТ атроф	МРТ лейк	МРТ кисты	Стен ВСА	Стеноз ПА	ААТ NMDA	ААТ DR2
	МРТ атрофия		0,434*	0,305	-0,238	-0,267	0,390	-0,030
	МРТ лейкоареоз	0,434*		0,254	-0,148	-0,015	0,037	-0,163
	МРТ кисты	0,305	0,254		0,286	0,273	0,359	0,170
	Стен ВСА	-0,238	-0,148	0,286		0,347	0,038	0,004
	Стеноз ПА	-0,267	-0,015	0,273	0,347		-0,033	0,093
	ААТ NMDA	0,390	0,037	0,359	0,038	-0,033		0,410*
	ААТ DR2	-0,030	-0,163	0,170	0,004	0,093	0,410*	

(*) < 0,45 - признак слабой тесноты связи; (**)0,45-0,7 - признак умеренной тесноты связи; (***)>0,7 и более - признак высокой тесноты связи (метод Спирмена).

Из данных таблицы видно, что у пациентов II основной группы отмечается тенденция к слабой связи между лейкоареозом, кистами и атрофией коры головного мозга, выявленными методом МРТ, а также между

стенозом ПА и ВСА, выявленным методом УЗИ. Связи между ААТ к NMDA-рецепторам и постишемическими кистами, выявленные методом МРТ, ослабевают, теряют статистическую значимость, но тенденция к их взаимосвязи сохраняется. Между ААТ к NMDA- рецепторам и уровнем ААТ к DR2 - рецепторам имеется слабая корреляционная связь.

В таблице 23 представлен корреляционный анализ по методу Спирмена, отражающий взаимосвязи между изменениями, выявленными методом УЗИ БЦА, МРТ и уровнем ААТ к NMDA- рецепторам и уровнем ААТ к DR2-рецепторам, у пациентов группы сравнения.

Таблица 23

Корреляционный анализ взаимосвязи между изменениями выявленными методом УЗИ БЦА, МРТ и уровнем ААТ к NMDA-рецепторам и уровнем ААТ к DR2 – рецепторам, у пациентов группы сравнения

	показатели	МР-атрофия	МР-лейкоар	МР-кисты	Стеноз ВСА	Стен ПА	ААТ NMDA	ААТ DR2
Группа сравнения	МР-атрофия		-0,141	-0,111	-0,266	0,335	-0,192	-0,192
	МР-ейкоареоз	-0,141		0,583**	0,630**	0,141	-0,121	-0,035
	МР-кисты	-0,111	0,583**		0,497**	0,136	-0,235	-0,216
	Стеноз ВСА	-0,266	0,630**	0,497**		0,162	-0,079	0,019
	Стеноз ПА	0,335	0,141	0,136	0,162		-0,121	-0,103
	ААТ NMDA	-0,192	-0,121	-0,235	-0,079	-0,121		0,699***
	ААТ DR2	-0,192	-0,035	-0,216	0,019	-0,103	0,699***	

(*) < 0,45 - признак слабой тесноты связи; (**)0.45-0,7 - признак умеренной тесноты связи; (***)>0,7 и более - признак высокой тесноты связи (метод Спирмена).

Из данных таблицы видно, что с помощью корреляционного анализа определены взаимосвязи между инструментальными и иммунологическими методами обследования. Умеренная связь МР-признаков между лейкоареозом и постишемическими кистами, между лейкоареозом и стенозом ВСА, между постишемическими кистами и стенозом ВСА. Высокая корреляционная связь, выявлена между уровнем ААТ к NMDA- рецепторам и уровнем ААТ к DR2 - рецепторам.

Таким образом, опираясь на рекомендации международных экспертов в области нейрорадиологии, патоморфологии и неврологи рассматривать постишемические кисты, лейкоареоз и атрофию коры головного мозга в качестве нейровизуализационных маркеров ЦВЗ, можно заключить клинически достоверную, статистически подтвержденную взаимосвязь когнитивных нарушений, основанных на церебральной микроангиопатии, с реактивно возникающими нейроиммунологическими изменениями, проявляющимися в виде повышения уровня ААТ к рецепторам нейромедиаторов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сахарный диабет 2 типа - одно из социально значимых заболеваний, имеющее высокую распространенность и риск развития осложнений, среди которых наиболее часто встречается цереброваскулярная патология. Хроническим формам ЦВЗ уделяют большое внимание ввиду наличия множества симптомов, где важную роль отводят когнитивным нарушениям, определяющим течение и исход заболевания. Изучению данной проблемы посвящено достаточное количество исследований [10;35;58; 63;77].

Литературные данные [1;7;13;20;54] указывают, что большое значение в согласованном функционировании нервной и эндокринной систем отводят состоянию иммунной системы, обеспечивающей совместное взаимодействие физиологических процессов. При нарушении ауторегуляции развиваются различные патологические состояния с нарушением функций иммунной системы, распознавание которых важно не только для понимания патологического механизма течения заболевания, но и для получения знаний по улучшению диагностических возможностей, обеспечения терапевтических методов лечения.

В нашем исследовании с целью доказательства взаимообусловленности механизмов действия цереброваскулярных и метаболических нарушений проведено изучение иммунологических изменений у больных сахарным диабетом 2 типа при наличии у них диабетической энцефалопатии на основании определения концентраций аутоантител к нейрорецепторам глутаматергической и дофаминергической систем, глиального белка S100B. Исследование основано на анализе результатов обследования 81 пациента страдающих СД2 с использованием клинико-инструментальных данных, включающих исследование уровня гликированного гемоглобина, нейропсихологического тестирования для определения степени тяжести КН, тестирования по ВАШ, наличия психоэмоциональных расстройств, УЗИ БЦА, МРТ вещества головного мозга для подтверждения наличия цереброваскулярных нарушений. Для оценки нейроиммунологического

статуса проведен твердофазный иммуноферментный анализ с исследованием уровня белка S100B, концентраций ААТ к NMDA-рецепторам, ААТ к DR2-рецепторам, ААТ к дофамину, ААТ к белку S100B.

В исследование были включены пациенты, средний возраст которых составил 59,8±1,29 года, среди них было 35 мужчин (43,2%) и 46 женщин (56,8%). Наибольшую часть составили пациенты были в возрасте от 50 до 70 лет, что указывает на развитие неврологических проявлений у больных сахарным диабетом 2 типа значительно чаще при более длительном течении заболевания и в старшей возрастной группе. С учетом полученных результатов все пациенты разделены на 3 группы. Изучение клинико-неврологических данных позволило диагностировать у обследованных пациентов диабетическую энцефалопатию I (26 человек, составивших I основную группу), и II стадий (31 человек, составивший II основную группу), где выявлены такие синдромы как цефалгический, астенический, вестибулярный, когнитивных нарушений, инсомнические и невротические расстройства. Неврологическая симптоматика была представлена отдельными симптомами, четко не укладывающимися в конкретный синдром. Важное значение для определения характера неврологических расстройств при СД2 имели результаты нейропсихологического тестирования. В группе с ДЭ I стадии диагностировали КН легкой степени (по шкале МоСА 24,2±0,1 балла), в группе с ДЭ II - КН умеренной степени (по шкале МоСА 16,6±0,1 балла). Данные нашего исследования сходны с результатами проведенных ранее исследований, касающихся проявлений СД2 и цереброваскулярных нарушений [18;38; 40; 44;63].

Основным критерием для включения пациентов в группу сравнения явилось отсутствие когнитивного дефицита, определяемого с помощью углубленного нейропсихологического тестирования. Для пациентов в этой группе также характерно отсутствие очаговых неврологических симптомов, признаков диабетической энцефалопатии, выраженного болевого синдрома, депрессии, нейровизуальных и перфузионных изменений при проведении

инструментальных методов обследования. Пациенты группы сравнения были компенсированы по основному заболеванию.

На основании опубликованных ранее работ Емелина А.Ю., Лобзина В.Ю., 2017; Леменева В.Л. с соавт., 2019; Коржук Н.Л. с соавт., 2020; Пилипович А.А. с соавт., 2020, известно, что у больных СД2 при выявлении у них ЛКН и УКН, по данным инструментальных исследований (нейровизуальных, ультразвуковых), определяют морфологические изменения головного мозга и стенозирующее поражение сосудов. В нашем исследовании выявлены гемодинамически не значимые стенозы ВСА и ПА (до 40%) в группе с ДЭ I и II стадий. У 16,1% пациентов стеноз ВСА и у 9,7% стеноз ПА составил не выше 60% в группе ДЭ II. По результатам МРТ головного мозга в группе ДЭ I диагностировали атрофические изменения коры у 23,1% пациентов, лейкоареоз – у 46,2%, постишемические кисты –у 65,4%. В группе с ДЭ II эти нарушения были выявлены чаще: атрофические изменения коры - у 67,7% пациентов, лейкоареоз – у 87,1%, постишемические кисты –у 96,8%. Также МР-изменения выявлены в группе сравнения – атрофия коры и лейкоареоз – 4,2%, постишемические кисты – 16,7%. Полученные результаты исследования показывают усугубление морфологических и стенозирующих нарушений у больных СД2 по мере прогрессирования заболевания в группе с УКН. Наличие выявленных изменений в группе сравнения, где клинические КН не были диагностированы, свидетельствуют о негативном влиянии гипергликемии в плане прогноза дальнейшего прогрессирования заболевания и развития когнитивного дефицита. Полученные результаты важны для своевременного обследования больных СД2 в более раннем периоде и начале профилактики цереброваскулярных осложнений.

При проведении нейропсихологического тестирования в нашем исследовании по шкале Монтгомери-Асберг проведена оценка степени тяжести депрессивного синдрома. Отмечено, что у пациентов с ЛКН чаще выявлялся малый депрессивный эпизод (42,3%), что соответствовало

16,7±9,6 балла и умеренный (19,2%) депрессивный эпизод - 26,7±15,4 балла, а в группе с УКН – малый (32,3%) - 21,2±6,7 балла, умеренный (29,0%) - 27,3±10,3 балла и большой (16,1%) - 34,8±17,4 балла - депрессивные эпизоды. В группе сравнения при отсутствии КН выявлен малый депрессивный эпизод (4,2 %) - 19,9±9,5 балла, умеренный (4,2 %) депрессивный эпизод - 28,3±12,6 балла. По данным ранее опубликованных исследований [100;119;124] известно, что СД2 является предиктором развития тревожно-депрессивных расстройств, что также отражено в нашем исследовании. Кроме этого, нами выявлено, что данные нарушения уже формируются на ранних стадиях СД2, выявляемых при проведении тестирования, что важно для определения тактики лечения и дальнейшего прогнозирования заболевания.

В нашем исследовании при статистической обработке цифровых значений по методу Спирмена отмечена обратная корреляционная связь у пациентов группы сравнения и II основной группы между уровнем белка S100B и уровнем депрессии, выявленной с помощью шкалы Монтгомери-Асберг. У пациентов группы сравнения коэффициент корреляции составлял (0,240), у пациентов I основной группы (0,167), и у пациентов II основной группы (-0,421). Объяснить возникновение депрессии у пациентов с ДЭ с умеренными КН возможно цитокинетическим действием белка S100, приводящего через кинурениновый путь к дефициту серотонина и мелатонина, что может поддерживать и углублять расстройства депрессивного спектра, ассоциированные с поражением церебральных сосудов мелкого калибра. Также известен тот факт, что коэффициент обратной корреляционной связи не всегда имеет причинно-следственную связь. В ходе предполагаемых исследований предстоит выяснить, являются ли нарушения серотонинергической передачи общим патофизиологическим механизмом этих заболеваний.

По данным работ некоторых авторов, показано, что важную роль в патогенезе хронических цереброваскулярных заболеваний отводят

глутаматергический, норадренергический, серотонинергической системам, непосредственно принимающим участие в процессах памяти, внимания, эмоциональном состоянии, поведенческих реакциях [Батурина М.В. с соавт., 2018; Маркелова Е.В. с соавт., 2018; Молодовская И.Н.,2020; Пономарев Г.В. с соавт., 2020]. Изучение биомаркеров при данной патологии необходимо в качестве диагностического метода и коррекции терапевтических мероприятий [Усманова Д.Д. с соавт., 2017; Балаева-Тихомирова О.М. с соавт.. 2021; Шпилюкова Ю.А. с соавт., 2022]. В нашем исследовании проведено изучение маркеров повреждения ЦНС, таких как ААТ к NMDA-рецепторам, ААТ к дофаминовым рецепторам 2 типа, ААТ к дофамину, ААТ к белку S100B. В сыворотке крови больных СД2 при наличии с ДЭ II стадии и УКН выявлено статистически достоверное повышение ААТ к NMDA-рецепторам (P=0,016212), ААТ к DR2-рецепторам (P=0,014568), ААТ к дофамину (P=0,018982) в группе (использовали метод Краскела-Уоллиса). В группе с ДЭ I стадии с ЛКН и в группе сравнения, где КН не диагностированы, имелась тенденция к повышению изучаемых ААТ в сравнении с показателями нормальных значений для данной возрастной группы (до 10 ЕД/л). Концентрация белка S100B в группе сравнения составила 37,2 нг/мл (при нормальных значениях 0,57-2,15 нг/мл), что значительно превышало нормальное содержание. А содержание белка S100B в группе с ДЭ I и II стадий было ниже (25,6 нг/мл - в I основной и 26,7 нг/мл - во II основной группах), чем в группе сравнения. Полученные результаты изучения аутоантител показывают на активацию иммунной системы у больных с СД2 уже на доклинической стадии развития КН и возрастают по мере прогрессирования цереброваскулярной патологии при наличии УКН. Выявленный уровень белка S100B – показателя масштабов ишемии мозговой ткани, многократно превышал норму, что объясняется его способностью связываться с рецепторами конечных продуктов гликирования и инициировать воспалительные процессы, приводящие впоследствии к когнитивному дефициту у пациентов СД2.

Таким образом, острый воспалительный процесс, сопровождающийся эксайтотоксичностью у пациентов группы сравнения протекает бессимптомно, и белок S100B у пациентов СД2 является маркером системного воспаления и предиктором когнитивного дефицита в будущем. Поскольку известно, что S100B стимулирует рост аксонов и нейропротекцию, возможно, что увеличение его содержания у пациентов с ЦВЗ и СД2 первоначально является компонентом компенсаторного ответа. В то же время в высоких концентрациях белок S100B также может стимулировать активацию глии, что ведет к нейровоспалению и нейрональной дисфункции. Свидетельствуют о данном процессе повышение концентрации ААТ к белку S100B, в качестве закономерного течения аутоиммунного процесса.

Концентрация белка S100B имеет короткий период полувыведения (около 30 мин), и почечный клиренс (2 ч) позволяет его быстро элиминировать, таким образом, единичные кратковременные травмирующие факторы не проявляются и остаются незамеченными. Многократное увеличение уровня белка S100B (до 37,2 нг/мл), отмеченное в нашем исследовании, говорит о хронизации процесса, в результате которого внеклеточный S100B захватывается везикулами и повторно поглощается астроцитами под воздействием РКПГ, что ведет к его аккумуляции внутри- и в межклеточном пространстве, приводящей к значительному воспалению в нервной ткани. Снижение концентрации белка S100B с прогрессированием когнитивного дефицита говорит о снижении способности противостоять негативным внешним воздействиям и закономерно приводит к активации микроглии, нарушению баланса между выработкой про- и противовоспалительных цитокинов и впоследствии - к переходу острого воспалительного процесса в хронический с развитием нейродегенеративных изменений.

При использовании методики Спирмена для выявления корреляционных связей в нашем исследовании в группе с ДЭ I и II стадий отмечалась сильная

связь концентраций ААТ к дофамину и ААТ к белку S100B, а также ААТ к DR2-рецепторам и ААТ к белку S100B. В группе с ДЭ I стадии – ААТ к DR2 и ААТ к дофамину. В группе сравнения также сильная связь выявлена в отношении ААТ к NMDA-рецепторам, ААТ к DR2-рецепторам, ААТ к дофамину и ААТ к белку S100B, ААТ к DR2-рецепторам и ААТ к дофамину. Умеренная связь в I и II основных группах выявлена у ААТ к NMDA и ААТ к белку S100B и ААТ к дофамину, а в I группе - и ААТ к DR2-рецепторам. В группе сравнения умеренная корреляционная связь концентраций отмечена ААТ к NMDA и ААТ к DR2 и ААТ к дофамину. Выявленные корреляционные связи подтверждают роль нейроиммунологических изменений в формировании диабетической энцефалопатии у больных с СД2 на различных стадиях заболевания. Показана сильная связь изученных ААТ к нейрорецепторам при СД2 на доклинической стадии развития КН, что важно для определения прогноза дальнейшего течения заболевания.

Повышение концентрации ААТ к NMDA - рецепторам информирует о активации эксайтотоксического процесса, в результате которого в клетку поступает избыточное количество Ca2+, что также приводит к увеличению уровня белка S100B и нейротоксическому эффекту, вызывая дегенерацию клеток и их гибель. Отмечается также увеличение уровня ААТ к DR2-рецепторам, ААТ к дофамину, информирующее о включении адаптивных процессов, противостоящих деструктивным изменениям. Сильные корреляционные связи между уровнями ААТ к белку S100B и ААТ к дофамину, ААТ к DR2-рецепторам подтверждают, что это элементы единого патогенетического механизма, сопровождающего нарушение когнитивных процессов при СД2.

С повышением уровня конечных продуктов гликирования, при недостаточности системы антиоксидантной защиты, усилении активности полиолового пути метаболизма глюкозы продолжает развиваться окислительный стресс, изменяющий функции многих генов, ответственных за синтез белков — компонентов клеток сосудистой стенки и других тканей

организма. Это способствует прогрессированию сосудисто-метаболических нарушений, которые приобретают необратимый характер и клинически проявляются у больных I основной группы возникновением легких КН. В их числе появляются пациенты с общемозговой неврологической симптоматикой, признаками диабетической полинейропатии и очаговыми неврологическими симптомами, морфологическими изменениями паренхимы головного мозга, с признаками умеренно выраженного стеноза ВСА и ПА. Повышаются средние показатели гликированного гемоглобина и уровня депрессии. Уровень ААТ к NMDA - рецепторам, ААТ к DR2-рецепторам, ААТ к дофамину, ААТ к белку S100B продолжает повышаться, что говорит о прогрессировании эксайтотоксичности. В тоже время, начинает снижаться уровень белка S100B, сообщая о сокращении функциональных возможностей, вследствие напряжения регуляторных систем организма. Сохраняющееся повышение его уровня значительно выше допустимых значений способствует продолжению деструктивного процесса, направленного на гибель нейронов. На этом фоне начинают снижаться корреляционные связи между ААТ, выявленные с помощью метода Спирмена, также информирующие о снижении адаптационных возможностей организма к чрезмерным нагрузкам.

По мере гибели клеток и повреждения ткани мозга молекулярные сигналы опасности еще больше усиливают фагоцитоз за счет активации большего количества микроглии и инфильтрации лейкоцитов в ответной реакции, высвобождающей больше цитокинов с провоспалительным действием. Повышенная секреция цитокинов дополнительно способствует экспрессии молекул адгезии на эндотелиальных клетках, что провоцирует дополнительный приток лейкоцитов из периферической крови. Развивающаяся эндотелиальная дисфункция, сопровождающаяся стойкой вазоконстрикцией, повышенным тромбообразованием, пролиферацией гладкомышечных клеток, провоцирует, таким образом, прогрессирование диабетической ангиопатии, в основе которой и лежит ишемия, приводящая к

повышенной гибели нейронов, увеличению площади лейкоареоза, количества и диаметра постишемических кист с усугублением атрофии коры головного мозга. Клинически у пациентов II основной группы эти изменения проявляются декомпенсацией основного заболевания, экзацербацией в общесоматическом и неврологическом статусе, ростом депрессии до высокого уровня, усугублением когнитивного дефицита до возникновения умеренных КН. Важно отметить, что аутоиммунные изменения, проявляющиеся повышением концентрации ААТ, продолжают сигнализировать об активном воспалительном процессе, а понижающийся уровень белка S100B, снижающаяся корреляционная зависимость между уровнями изучаемых ААТ свидетельствуют о срыве адаптационных реакций на оксидативный стресс и эксайтотоксичность у больных II основной группы с умеренными КН, возникшими на фоне сахарного диабета 2 типа при прогрессировании ЦВЗ.

Уровень белка S100B при прогрессировании когнитивного дефицита снижается, но остается критически высоким, сохраняя и усиливая, таким образом, воспаление, способствующее оксидативному повреждению нейронов. Повышение уровня ААТ к дофамину и дофаминовым рецепторам при усилении КН говорит о включении адаптивных процессов, противостоящих деструктивным изменениям. Прогрессирующее нарастание содержания в сыворотке крови ААТ к NMDA и DR2-рецепторам свидетельствует о вовлечении глутаматергической и дофаминергической систем в этот процесс. При этом сильная связь между уровнями ААТ к белку S100B и ААТ к дофамину и дофаминовым рецепторам подтверждает, что это элементы единого патогенетического механизма, сопровождающего нарушение когнитивных процессов при СД2.

Склонность к нейровоспалению и ответному повышению уровня ААТ сопровождает сам процесс старения. Старение организма повышает вероятность возникновения оксидантного стресса, вызывающего избыточную выработку активных форм кислорода и окислительную

деградацию липидов. Вышеперечисленные процессы могут повлечь за собой увеличение концентрации свободного внутриклеточного Ca2+. Данные процессы способны оказывать влияние на функционирование митохондриальных мембран, вызывая нарушение их целостности. Поврежденные мембраны утрачивают энергетический потенциал, контроль за ионными потоками и медиаторными системами, возникают патологические (воспалительные, нейродегенеративные) изменения в тканях.

Нами проведено изучение взаимосвязи показателей МР-признаков в виде наличия лейкоареоза, УЗИ БЦА (стеноз ВСА) с уровнем гликированного гемоглобина, длительности заболевания СД2 и возраста больных, включенных в исследование. В группе сравнения выявлены умеренные, статистически значимые корреляционные связи между возрастом пациентов и стенозом ВСА, уровнем гликированного гемоглобина и длительностью заболевания СД2. Отмечена тенденция к слабой связи между длительностью заболевания СД2 и лейкоареозом, а также между длительностью заболевания и возрастом больных с СД2. В I основной группе выявлены умеренная связь между возрастом больных и длительностью заболевания СД2, слабая связь между наличием стеноза ВСА и лейкоареозом (по МРТ). Имеется тенденция к слабой связи между возрастом и степенью стеноза ВСА. Во II основной группе выявлена умеренная связь между возрастом больных и наличием лейкоареоза, а также между возрастом и длительностью заболевания СД2.

Таким образом, как клинические проявления диабетической энцефалопатии, так и данные инструментальных исследований у больных с СД2 взаимосвязаны с возрастом больных, длительностью заболевания и уровнем гликированного гемоглобина, что отражает течение хронического ишемического процесса на фоне метаболических нарушений. Изучение связей между ААТ к нейрорецепторам, ААТ к дофамину и ААТ к белку S100B и инструментальными данными показало, что в группе сравнения имелась умеренная связь МР-признаков: лейкоареоза и постишемическими кистами; лейкоареозом и стенозом ВСА; постишемическими кистами и

стенозом ВСА. У пациентов I группы с ЛКН отмечены слабые корреляционные связи между уровнем ААТ к NMDA - рецепторам и атрофией коры головного мозга, выявленной методом МРТ, а также между уровнем ААТ к DR2 и лейкоареозом, выявленным методом МРТ. Сохраняются статистически достоверные связи умеренной тесноты между ААТ к NMDA- рецепторам и ААТ к DR2. Во II основной группе отмечалась тенденция к слабой связи между лейкоареозом, кистами и атрофией коры головного мозга, а также между стенозом ПА и ВСА. Связи между ААТ к NMDA - рецепторам и постишемическими кистами, выявленные методом МРТ, ослабевают, теряют статистическую значимость, но тенденция к их взаимосвязи сохраняется. Между ААТ к NMDA- рецепторам и уровнем ААТ к DR2 - рецепторам имеется слабая корреляционная связь.

На основании проведенного исследования выявлены взаимосвязи между нейроиммунологическими показателями повышения уровней ААТ и результатами нейровизуального, ультразвукового исследований, которые незначительно менялись в зависимости от стадии заболевания и наличия КН.

Следовательно, можно предположить повышение уровней ААТ с увеличением возраста и, соответственно, продолжительности заболевания, однако, корреляционный анализ проведенный по методу Спирмена не отражал взаимосвязи между возрастом и уровнями сывороточных аутоантител к нейрорецепторам, дофамину и белку S100B у пациентов трех групп.

Проведенное исследование выявило комплекс факторов, участвующих в патогенезе сахарного диабета 2 типа с развитием диабетической энцефалопатии, где основную роль играют атеросклеротическое поражение сосудов головного мозга, гипоксические явления, макроструктурные изменения вещества головного мозга, метаболические нарушения на фоне гипергликемии. Проведенное нейроиммунологическое исследование при помощи иммуноферментного анализа может быть использовано в клинической практике для объективной, преморбидной диагностики

когнитивных нарушений у пациентов с цереброваскулярной патологией и СД2, а также в целях проведения профилактики развития КН у данной категории больных. Полученные данные послужат основой для разработки иммунологического подхода к персонализированной, своевременно рекомендованной терапии.

ВЫВОДЫ

1. При клинико-инструментальном изучении больных СД2 выделена группа с диабетической энцефалопатий I стадии с наличием легких КН, малым и умеренным депрессивными эпизодами, статистически достоверного наличия гемодинамически не значимого стеноза ВСА (до 40%) и МР-признаков мелких постишемических кист (3-4 мм) (P<0,05). В группе с диабетической энцефалопатией II стадии выявлены умеренные КН, малый, умеренный и большой депрессивные эпизоды, гемодинамически не значимые стенозы ВСА и ПА (до 60%), МР-признаки в виде умеренного и существенного расширения борозд вещества головного мозга, постишемические кисты (до 8 мм) (P<0,05), имелась тенденция с умеренному лейкоареозу. Результаты отражают влияние дисметаболических расстройств СД2 на формирование нарушений когнитивной, психоэмоциональный сферы, морфологических изменений сосудов и вещества головного мозга.
2. Изучение уровня концентраций ААТ к нейрорецепторам, ААТ к дофамину и ААТ к белку S100B у больных СД2 отражает участие иммунологических изменений в патогенезе формирования диабетической энцефалопатии и согласуется с тяжестью клинической картины. Выявлена активация иммунной системы в группе сравнения на доклинической стадии ДЭ, в группе ДЭ I стадии имелась тенденция к повышению ААТ и достоверное повышение ААТ отмечено в группе ДЭ II стадии (P=0,017). Повышение концентрации белка S100B в группе сравнения способствует механизму повреждения нейронов, прогрессированию заболевания и развитию цереброваскулярной патологии.
3. При изучении корреляционной связи ААТ у больных в группе сравнения выявлена сильная связь ААТ к нейрорецепторам, ААТ к дофамину, ААТ к белку S100B (r = 0,745; r = 843; r =0,933) (P<0,05), что отражает активацию иммунологических реакций на фоне

метаболических расстройств у больных СД2 на доклинической стадии формирования цереброваскулярных нарушений. В группах с ДЭ I и II стадий выявлены достоверные корреляционные связи изученных ААТ незначительно слабее, чем в группе сравнения (P<0,05), что отражает стадийность патогенетических механизмов развития диабетической энцефалопатии на фоне СД2.

4. У пациентов СД2 при наличии ДЭ I и II стадий выявлены корреляционные связи между возрастом больных, длительностью заболевания СД2 и результатами МРТ (наличие лейкоареоза), УЗИ БЦА (гемодинамически не значимый стеноз ВСА) (P<0,05). В группе сравнения отмечена связь между длительностью заболевания и уровнем гликированного гемоглобина (P<0,05). Выявленные изменения важны при прогнозировании течения и исхода СД2.
5. При изучении показателей иммунологического и инструментальных исследований в группе сравнения выявлена умеренная корреляционная связь между ААТ к нейрорецепторам и наличием лейкоареоза, постишемических кист и стеноза ВСА (r=0,699; r=0,538; r=0, 630). По мере усиления клиники ДЭ в I и II основных группах, появлении КН, депрессивных расстройств, изученные связи ослабевают. Полученные результаты взаимосвязи иммунологических показателей с МР-признаками и данными УЗИ БЦА, наиболее выраженные на доклинической стадии ДЭ, можно рассматривать как прогностический признак формирования КН, психоэмоциональных нарушений у больных СД2.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с сахарным диабетом 2 типа с наличием общемозговой симптоматики необходимо проведение нейропсихологического тестирования для определения наличия и степени тяжести когнитивных нарушений и психоэмоциональных расстройств, инструментальных методов исследования (МРТ головного мозга и УЗИ БЦА) для диагностирования у них диабетической энцефалопатии. При наличии болевого синдрома необходима его оценка по визуально-аналоговой шкале.
2. С целью уточнения патогенетических механизмов диабетической энцефалопатии и роли иммунологических факторов необходимо проведение иммунноферментного анализа с определением концентрации показателей, отражающих вовлечение глутаматергической, дофаминергической систем: ААТ к NMDA-рецепторам, ААТ к дофаминовым рецепторам 2 типа, ААТ к дофамину, ААТ к белку S100B.
3. Высокие показатели уровня белка S100B, концентрации в сыворотке крови ААТ к NMDA-рецепторам, ААТ к DR2-рецепторам, необходимо расценивать как диагностические маркеры формирования у больных с СД2 цереброваскулярных нарушений.
4. Необходимо учитывать длительность заболевания СД2 и возраст пациента, при повышении которых увеличиваются риск изменений вещества головного мозга (по МРТ) и формирование стенозов БЦА (при УЗИ)
5. Выявление повышенных показателей ААТ к нейрорецепторам и ААТ к дофамину и ААТ к белку S100B - у больных СД2 необходимо рассматривать как свидетельство преморбидного возникновения эксайтотоксичности и микровоспалительных процессов, а повышение уровня белка S100 – как фактор, способствующий их прогрессированию.

6. Исследование иммунологических показателей у больных СД 2 важно в качестве понимания механизмов развития цереброваскулярных нарушений, прогноза течения заболевания и обоснования выбора метода лечения.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

При планировании перспектив дальнейшей разработки темы необходимо проведение медикаментозного курса лечения с учетом результатов исследования, клинических проявлений диабетической энцефалопатии. В динамике возможно изучение показателей иммунологических реакций для определения эффективности консервативной терапии, прогноза, течения заболевания, профилактики прогрессирования КН, изменений психоэмоциональных расстройств. Методику изучения иммунологического статуса можно рекомендовать при дегенеративных поражениях ЦНС, последствиях перенесенных ОНМК, посттравматических нарушениях, что возможно, обеспечит более раннюю диагностику тяжелых заболеваний нервной системы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдей, Г. М. Болезнь мелких сосудов / Г. М. Авдей // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2019. – Т. 9, № 1. – С. 145-152.

2. Агапов, П. А. Изменение толщины коры поля 7 верхней теменной области мозга мужчин и женщин в процессе старения / П. А. Агапов, И. Н. Боголепова, Л. И. Малофеева // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2019. – № 1. – С. 108-114.

3. Адаптация клеточных элементов, участвующих в регуляции гемостаза, к действию цитокинов (обзор) / Г. А. Срослова, М. С. Срослов, А. В. Стрыгин [и др.]. – DOI: 10.37482/2542-1298-Z010 // Журнал медико-биологических исследований. – 2020. – Т. 8, № 2. – С. 194-203.

4. Аметов, А. С. Гипоадипонектинемия - маркер глюкозо-и липотоксичности у пациентов с сахарным диабетом типа 2 и висцеральным ожирением / А. С. Аметов, Л. Л. Камынина, В. М. Литвиненко. – DOI: 10.24411/2304-9529-2018-12003 // Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение. – 2018. – Т. 7, № 2 (23). – С. 35-45.

5. Артеменков, А. А. Возраст-зависимая дисрегуляция иммунного ответа у человека / А. А. Артеменков. – DOI: 10.15789/1563-0625-ADO-2192 // Медицинская иммунология. – 2021. – Т. 23, № 5. – С. 1005-1016.

6. Артеменков, А. А. Дезадаптивный нейропатологический синдром старения кровеносных сосудов / А. А. Артеменков // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, № 9. – С. 33-40.

7. Артемьева, О. В. Воспалительное старение как основа возраст-ассоциированной патологии / О. В. Артемьева, Л. В. Ганковская. – DOI: 10.15789/1563-0625-IAT-1938 // Медицинская иммунология. – 2020. – Т. 22, № 3. – С. 419-432.

8. Бакулин, И. С. Эндотелиальная дисфункция и окислительный стресс при церебральном атеросклерозе и возможности их патогенетической коррекции / И. С. Бакулин, М. М. Танашян, А. А. Раскуражев // Нервные болезни. – 2018. – № 2. – С. 3-11.

9. Батурина, М. В. Влияние хронического введения нейролептиков на уровни нейроспецифических аутоантител в крови у крыс / М. В. Батурина, Э. В. Бейер, О. И. Боев. – DOI: 10.14300/mnnc.2020.15057 // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2020. – Т. 15, № 2. – С. 243-246.

10. Баянова, Н. А. Расчет экономического ущерба от сахарного диабета II типа и его осложнений / Н. А. Баянова, М. О. Чернова, Ю. В. Самойлова // Общественное здоровье и здравоохранение. – 2020. – № 2 (66). – С. 53-59.

11. Белкин, В. А. Феномен когнитивномоторного разобщения среди пациентов с хроническими нарушениями сознания: литературный обзор / В. А. Белкин, К. А. Ильина, Ю. В. Рябинкина. – DOI: 10.54101/ACEN.2021.3.6 // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2021. – Т. 15, № 3. – С. 54-61.

12. Белок S100B, нейронспецифичная енолаза и когнитивная дисфункция у пациентов с хронической болезнью почек / Н. В. Фомина, М. В. Егорова, С. А. Смакотина, Л. В. Квиткова. – DOI: 10.24884/1561-6274-2019-23-4-73-79 // Нефрология. – 2019. – Т. 23, № 4. – С. 73-79.

13. Биомаркеры повреждения сосудистой стенки у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями и сахарным диабетом 2-го типа / М. А. Быковская, А. А. Раскуражев, А. А. Шабалина [и др.]. – DOI: 10.25555/THR.2021.2.0977 // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2021. – № 2. – С. 80-86.

14. Биомаркеры нейродегенеративных заболеваний / Ф.А. Юсупов, А.А. Юлдашев. – DOI: 10.33619/2414-2948/70/30 // Бюллетень науки и практики. -.2021. – Т 7, №9. – С. 341-352.

15. Бонь, Е. И. Характеристика медиаторов и модуляторов, их биологическая роль в функционировании нервной системы / Е. И. Бонь. – DOI: 10.34680/2076-8052.2021.1(122).6-14 // Вестник Новгородского государственного университета. – 2021. – № 1(122). – С. 6-14.

16. Бонь, Е. И. Структурно-функциональная характеристика ионных каналов и методы исследования их активности / Е. И. Бонь, Н. Е. Максимович. – DOI: 10.33647/2074-5982-17-1-35-42 // Биомедицина. – 2021. – № 17 (1). – С. 35–42.

17. Булгакова, С. В. Инсулин, головной мозг, болезнь Альцгеймера: новые данные / С. В. Булгакова, П. И. Романчук, Е. В. Тренева. – DOI: 10.33619/2414-2948/52/10 // Бюллетень науки и практики. – 2020. – Т. 6, № 3. – С. 96-126.

18. Ведение пациентов с неврологическими осложнениями сахарного диабета / О. В. Косивцова, Е. Н. Чуприна, И. А. Строков [и др.]. – DOI: 10.21518/2079-701X-2020-19-114-119 // Медицинский совет. – 2020. – № 19. – С. 114-119.

19. Взаимосвязь сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистой патологии: значение контроля гликемии на пути решения проблемы / Г. Н. Гороховская, В. Л. Юн, А. И. Мартынов [и др.]. – DOI: 10.21518/2079-701X-2020-4-22-28 // Медицинский совет. – 2020. – № 4. – С. 22-28.

20. Владимирский, Е. В. Динамика показателей когнитивной сферы и нейротрофических факторов в процессе бальнеотерапии при дисциркуляторной энцефалопатии / Е. В. Владимирский, Ю. В. Караулова, С. В. Цепилов. - DOI: 10.17116/kurort2019960214 // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2019. Т. 96, № 2. - С. 4-10.

21. Влияние меланокортиновых нейропептидов на поведенческие реакции белых крыс в условиях экспериментального сахарного диабета / А. А. Цибизова, М. У. Сергалиева, Д. А. Орусханова, М. А. Самотруева. – DOI: 10.48612/agmu/2022.17.1.72.78 // Астраханский медицинский журнал. – 2022. – Т. 17, № 1. – С. 72-78.

22. Воспалительные механизмы в генезе атеросклероза / Г. А. Фадеев, Р. Г. Фатыхов, Н. А. Цибулькин [и др.]. – DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(6).62-67 // Вестник современной клинической медицины. – 2020. – Т. 13, № 6. – С. 62-67.

23. Гемореологические особенности у больных с цереброваскулярной патологией на фоне сахарного диабета / В. В. Шкарин, Ф. В. Самедов, О. И. Анфиногенова [и др.]. – DOI: 10.19163/1994-9480-2021-3(79)-103-107 // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2021. – № 3 (79). – С. 103-107.

24. Глутаматные биомаркеры в комплексной диагностике острой и хронической ишемии головного мозга / Г. В. Пономарев, И. А. Вознюк, М. А. Идзуми, А. А. Скоромец // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2020. – Т. 14, № 4. – С. 15-22.

25. Гоголева, А. Г. Вопросы этиологии, проявлений и терапии хронических цереброваскулярных заболеваний / А. Г. Гоголева, В. В. Захаров. – DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-84-91 // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2020. – Т. 12, № 5. – С. 84-91.

26. Голивец, Т. П. Инсулинорезистентность как предиктор полиморбидности. Патогенетическая терапия (обзор литературы) / Т. П. Голивец, С. В. Ликризон, Д. Г. Дубоносова. – DOI: 10.52575/2687-0940-2022-45-1-5-19 // Актуальные проблемы медицины. – 2022. – Т. 45, № 1. – С. 5-19.

27. Головачева, В. А. Роль цитиколина в лечении дисциркуляторной энцефалопатии и сосудистых когнитивных нарушений / В. А. Головачева. – DOI: 10.14412/2074-2711-2020-2-119-124 // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2020. – Т. 12, № 2. – С. 119-124.

28. Головачева, В. А. Невротическое расстройство, головная боль, стресс: опыт ведения коморбидного пациента и роль препаратов магния / В. А. Головачева, Г. Р. Табеева – DOI: 10.21518/2079-701X-2021-2-94-100 // Медицинский совет. 2021 № 2. – С. 94-100.

29. Гришина, Д. А. Лобно-височные дегенерации в практике невролога / Д. А. Гришина. – DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-23-30-36 // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – Т. 16, № 23. – С. 30-36.

30. Гудкова, А. Я. Роль амилоидоза поджелудочной железы в патогенезе сахарного диабета 2-го типа / А. Я. Гудкова, О. И. Антимонова,

М. М. Шавловский. – DOI: 10.17816/MAJ19227-36. // Медицинский академический журнал. – 2019. – Т. 19, № 2. – С. 27-36.

31. Гулевская, Т. С. Морфология и патогенез изменений белого вещества при хронической цереброваскулярной патологии / Т. С. Гулевская, П. Л. Ануфриев, М. М. Танашян. – DOI: 10.54101/ACEN.2022.2.9 // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2022. – Т. 16, № 2. – С. 78-88.

32. Гусева, М. Р. Офтальмологические изменения при прионных заболеваниях / М. Р. Гусева, Н. А. Шнайдер // Российская детская офтальмология. – 2019. – № 3. – С. 53-67.

33. Давыдова, О. Н. Глутаматные рецепторы в клетках нервной и иммунной систем / О. Н. Давыдова, А. А. Болдырев // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2007. – Т. 1, № 4. – С. 28-34.

34. Дашибалова, Т. Л. Распространенность факторов риска у больных с острым коронарным синдромом старше 80 лет / Т. Л. Дашибалова, Р. В. Тугутов. – DOI: 10.24411/2071-5315-2020-12190 // Лечебное дело. – 2020. – № 1. – С. 38-43.

35. Демидова, Т. Ю. Особенности течения и лечение артериальной гипертензии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / Т. Ю. Демидова, О. А. Кисляк. – DOI: 10.20996/1819-6446-2020-08-02 // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2020. – Т. 16, № 4. – С. 623-634.

36. Демин, А. А. Факторы, ассоциированные с развитием отдалённых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при сахарном диабете типа 2 / А. А. Демин, И. А. Бондарь, Д. В. Гражданкина. – DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4334 // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 11. – С. 88-93.

37. Джос, Ю. С. Когнитивные вызванные потенциалы в нейрофизиологических исследованиях (обзор) / Ю. С. Джос, Л. П. Калинина. – DOI: 10.17238/issn2542-1298.2018.6.3.223 // Журнал медико-биологических исследований. – 2018. – Т. 6, № 3. – С. 223-235.

38. Диагностика и лечение хронической ишемии головного мозга / В. В. Захаров, Н. В. Вахнина, А. Г. Гоголева, С. К. Межмидинова. – DOI: 10.21518/2079-701X-2020-8-36-45 // Медицинский совет. – 2020. – № 8. – С. 36-45.

39. Дума, С. Н. Особенности проявления депрессии у пациентов с деменцией. Эффективность и переносимость антидепрессантов / С. Н. Дума. – DOI: 10.18565/pharmateca.2019.3.71-76 // Фарматека. – 2019. – Т. 26, № 3. – С. 71-76.

40. Емелин, А. Ю. Возможности диагностики и лечения когнитивных нарушений на недементных стадиях / А. Ю. Емелин. – DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-78-83 // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2020. – Т. 12, № 5. – С. 78-83.

41. Емелин, А. Ю. Возможности медикаментозной терапии сосудистых когнитивных нарушений: критический взгляд и возможные компромиссы / А. Ю. Емелин, В. Ю. Лобзин. – DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-131-136 // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2020. – Т. 12, № 4. – С. 131-136.

42. Емелин, А. Ю. Комплексная дифференциальная диагностика когнитивных нарушений / А. Ю. Емелин, В. Ю. Лобзин. – DOI: 10.17116/jnevro20171176233-40 // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 6-2. – С. 33-40.

43. Ефремов, В. В. Обоснование выбора метода ЭЭГ с когнитивной нагрузкой для ранней диагностики сосудистого и нейродегенеративного характера умеренных когнитивных расстройств / В. В. Ефремов, А. И. Залевская, К. В. Ефремов // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 1. – С. 64.

44. Захаров, В. В. Анализ особенностей когнитивных нарушений в диагностике и дифференциальной диагностике хронических цереброваскулярных заболеваний / В. В. Захаров, О. О. Мартынова. – DOI

10.33978/2307-3586-2022-18-15-18-26 // Эффективная фармакотерапия. – 2022. – Т. 18, № 15. – С. 18-26.

45. Захаров, В. В. Комбинированная терапия болезни Альцгеймера / В. В. Захаров, А. Б. Локшина, Н. В. Вахнина. – DOI: 10.14412/2074-2711-2022-3-74-80 // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2022. – Т. 14, № 3. – С. 74-80.

46. Захаров, В. В. Лечение когнитивных нарушений после инсульта / В. В. Захаров, Н. В. Вахнина. – DOI: 10.21518/2079-701X-2018-1-20-24 // Медицинский совет. – 2018. – № 1. – С. 20-24.

47. Захаров, В. В. Хроническая ишемия мозга: взгляд из XXI века / В. В. Захаров, К. Б. Слепцова, О. О. Мартынова // РМЖ. – 2021. – Т. 29, № 5. – С. 45-49

48. Зимницкая, О. В. Биомаркеры сосудистой когнитивной дисфункции / О. В. Зимницкая, Е. Ю. Можейко, М. М. Петрова. – DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2677 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 3. – С. 114-121.

49. Значение биомаркеров при поражении центральной нервной системы (литературный обзор) / М. А. Алиев М. С. Тилавкулов, Х. Х. Холмуродова [и др.] // Science and Innovation. – 2022. – № 4. – С. 83-94.

50. Ильина, К. С. Этиология и патогенез атеросклероза, провоспалительные изменения, инсулинорезистентность / К. С. Ильина, П. Р. Полозова // StudNet. – 2022. – Т. 5, № 5. – С. 114.

51. Инсулиновый рецептор в мозге: новая мишень в лечении центральной инсулиновой резистентности / И. А. Помыткин, И. А. Красильникова, В. Г. Пинелис, Н. Н. Каркищенко // Биомедицина. – 2018. – № 3. – С. 17-34.

52. Инсулинотерапия - история успеха длиной в век. Фокус на базальный инсулин / А. С. Аметов, Я. В. Пуговкина, П. С. Вовк. - DOI: 10.33029/2304-9529-2021-10-1-26-33 // Эндокринология: новости, мнения, обучение. - 2021. - Т. 10, №1. - С. 26-33.

53. Интраназально вводимый инсулин, но не С-пептид проинсулина, нормализует гормональные показатели и экспрессию гипоталамических генов у самцов крыс с диабетом 2-го типа и ожирением / К. В. Деркач, А. А. Бахтюков, Н. Е. Басова [и др.]. – DOI: 10.33910/2687-1270-2022-3-1-41-57 // Интегративная физиология. – 2022. – Т. 3, № 1. – С. 41-57.

54. Карякина, М. В. Когнитивные нарушения у пациентов с анти-NMDA рецепторным энцефалитом / М. В. Карякина, А. А. Мурашко // Социальная и клиническая психиатрия. – 2022. – Т. 32, № 1. – С. 82-88.

55. Кластерный анализ маркеров воспаления сыворотки крови условно здоровых людей / Л. В. Андросова, А. Н. Симонов, Н. В. Пономарева, Т. П. Клюшник. – DOI: 10.15789/1563-0625-CAO-2134 // Медицинская иммунология. – 2021. – Т. 23, № 2. – С. 293-302.

56. Клинико-нейроиммуннологические корреляции при хронической ишемии мозга / М. В. Батурина, И. Н. Долгова, М. Р. Хыбыртова, Ф. Ш. Шамасурова. – DOI: 10.14300/mnnc.2018.13031 // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – Т. 13, № 1-1. – С. 110-112.

57. Клинико-психопатологические особенности депрессий при органических заболеваниях головного мозга в позднем возрасте / М. А. Кинкулькина, Ю. Г. Тихонова, А. В. Лазарева, В. П. Сысоева. – DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-9-54-59 // Доктор. Ру. – 2021. – Т. 20, № 9. – С. 54-59.

58. Клинические проявления и вопросы диагностики хронического цереброваскулярного заболевания (хронической ишемии головного мозга) на ранней (додементной) стадии / А. А. Кулеш, А. Ю. Емелин, А. Н. Боголепова [и др.]. – DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-4-12 // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – Т. 13, № 1. – С. 4-12.

59. Клинический случай энцефалита с антителами к NMDA-рецепторам на фоне новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / И. А. Драганик, М. А. Хорева, И. Ю. Серикова, И. В. Смагина // Scientist (Russia). – 2022. – № 2 (20). – С. 81-87.

60. Коберская, Н. Н. Доумеренное когнитивное снижение / Н. Н. Коберская, Т. М. Остроумова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2020. – Т. 12, № 2. – С. 92-97.

61. Ковальчук, В. В. Сосудистая когнитивная дисфункция на фоне сахарного диабета. Понимание особенностей этиопатогенеза – ключ к повышению эффективности терапии / В. В. Ковальчук. – DOI: 10.24411/2226-0757-2020-12224 // Нервные болезни. – 2020. – № 3. – С. 3-14.

62. Коржук, Н. Л. Система диагностики когнитивных нарушений / Н. Л. Коржук, А. Х. Мельников, А. Ф. Индюхин // Известия Тульского государственного университета. Технические науки. – 2020. – № 11. – С. 126-133.

63. Косивцова, О. В. Когнитивные нарушения и дистальная полиневропатия у пациента с сахарным диабетом в амбулаторной практике невролога / О. В. Косивцова, М. П. Платов, С. А. Кочетов. – DOI: 10.14412/2074-2711-2020-3-111-116 // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2020. – Т. 12, № 3. – С. 111-116.

64. Котова, О. В. Неврологические осложнения сахарного диабета / О. В. Котова, Е. С. Акарачкова, А. А. Беляев. – DOI: 10.21518/2079-701X-2019-9-40-44 // Медицинский совет. – 2019. – № 9. – С. 40-44.

65. Коценко, Ю. И. Особенности когнитивных функций у больных с цереброваскулярными заболеваниями при сахарном диабете 2 типа / Ю. И. Коценко, Е. А. Статинова. – DOI: 10.26435/uc.v0i4(41).671 // Университетская клиника. – 2021. – № 4 (41). – С. 86-93.

66. Кушнарева, Н. Н. Механизмы противодиабетического действия агониста дофаминовых рецепторов бромокриптина и опыт его применения у больных сахарным диабетом 2-го типа / Н. Н. Кушнарева, О. В. Зиныч, В. В. Корпачев. – DOI 10.30978/CEES-2019-4-73 // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2019. – № 4 (68). – С. 73-80.

67. Левин, О. С. Общие механизмы патогенеза нейроденеративных и цереброваскулярных заболеваний и возможности их коррекции / О. С. Левин,

А. Н. Боголепова, В. Ю. Лобзин. – DOI: 10.17116/jnevro202212205111 // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. – Т. 122, № 5. – С. 11-16.

68. Лекарственно-индуцированные когнитивные нарушения / О. Д. Остроумова, М. И. Куликова, Т. М. Остроумова [и др.]. – DOI: 10.14412/2074-2711-2020-3-11-18 // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2020. – Т. 12, № 3. – С. 11-18.

69. Леменев, В. Л. Цереброваскулярные заболевания и стенотическое поражение брахиоцефальных артерий: эпидемиология, клиническая картина, лечение / В. Л. Леменев, В. А. Лукьянчиков, А. А. Беляев. – DOI: 10.26442/20751753.2019.9.190611 // Consilium Medicum. – 2019. – Т. 21, № 9. – С. 29-32.

70. Лиганды RAGE-белков: роль в межклеточной коммуникации и патогенезе воспаления / Ю. А. Успенская, Ю. К. Комлева, Е. А. Пожиленкова [и др.]. – DOI: 10.15690/vramn566 // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2015. – Т. 70, № 6. – С. 694-703.

71. Липидный профиль у больных с цереброваскулярными заболеваниями / Ф. А. Юсупов, А. А. Юлдашев, М. Ш. Абдыкадыров [и др.]. – DOI: 10.36979/1694-500X-2022-22-1-119-128 // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2022. – Т. 22, № 1. – С. 119-128.

72. Локшина, А. Б. Болезнь Альцгеймера с ранним началом / А. Б. Локшина, Д. А. Гришина, А. В. Обухова. – DOI: 10.14412/2074-2711-2022-2-110-116 // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2022. – Т. 14, № 2. – С. 110-116.

73. Майорова, М. А. Шизофрения как аутоиммунное заболевание: гипотезы и факты / М. А. Майорова, Н. Н. Петрова, Л. П. Чурилов // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2018. – Т. 8, № 4. – С. 62-80.

74. Маркелова, Е. В. Нейропептиды как маркеры повреждения головного мозга / Е. В. Маркелова, А. А. Зенина, Р. В. Кадыров // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 5. – С. 206.

75. Мартынова, О. О. Дифференциальный диагноз сосудистых когнитивных нарушений / О. О. Мартынова, В. В. Захаров. – DOI: 10.26442/20751753.2022.2.201520 // Consilium Medicum. – 2022. – Т. 24, № 2. – С. 85-89.

76. Маснавиева, Л. Б. Показатели антиоксидантной защиты и перекисного окисления липидов у лиц с нейроин-токсикацией в отдаленном периоде / Л. Б. Маснавиева, Л. А. Бударина, И. В. Кудаева // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2010. – № 4 (74). – С. 115-118.

77. Матвеева, М. В. Генетические факторы механизмов формирования когнитивных нарушений у пациентов с сахарным диабетом на основании анализа GWAS / М. В. Матвеева, Ю. Г. Самойлова, Н. Г. Жукова. – DOI: 10.24411/2071-5315-2019-12115 // Лечебное дело. – 2019. – № 2. – С. 77-79.

78. Механизмы церебрального ангиогенеза в норме и при патологии головного мозга / Ю. А. Успенская, А. В. Моргун, Е. Д. Осипова [и др.]. – DOI: 10.31857/S0301179821020090 // Успехи физиологических наук. – 2021. – Т. 52, № 2. – С. 39-50.

79. Миелинизация головного мозга у детей первых лет жизни: возможности лучевой диагностики (обзор литературы) / А. В. Поздняков, Т. А. Александров, С. А. Ермолаева [и др.] // Визуализация в медицине. – 2021. – Т. 3, № 3. – С. 30-41.

80. Молодовская, И. Н. Дофаминергическая система и ее взаимосвязь с гипоталамо-гипофизарно-гонадной и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системами (обзор литературы) / И. Н. Молодовская. – DOI: 10.15372/SSMJ20200604 // Сибирский научный медицинский журнал. – 2020. – Т. 40, № 6. – С. 34-43.

81. Мохорт, Т. В. Когнитивная функция и сахарный диабет: что должен знать клиницист? / Т. В. Мохорт // Медицинские новости. – 2018. – № 10 (289). – С. 13-20.

82. Мурашко, А. А. Психические нарушения при аутоиммунных энцефалитах / А. А. Мурашко // Социальная и клиническая психиатрия. – 2021. – Т. 31, № 1. – С. 74-79.

83. Мустафаева, А. Г. Взаимосвязь эндотелиальной дисфункции и развития осложнений метаболического синдрома / А. Г. Мустафаева. – DOI: 10.17816/KMJ2018-784 // Казанский медицинский журнал. – 2018. – Т. 99, № 5. – С. 784-791.

84. Начальные формы цереброваскулярной недостаточности: подходы к терапии (по результатам клинико- эпидемиологической программы «Профиль») / Н. Н. Коберская, Г. Р. Табеева, Е. Ю. Калимеева, С. И. Гереева. – DOI: 10.21518/2079-701X-2018-1-13-19 // Медицинский совет. – 2018. – № 1. – С. 13-19.

85. Нейровизуализация: структурная, функциональная, фармакологическая, биоэлементологии и нутрициологии / В. Ф. Пятин, О. А. Маслова, Н. П. Романчук [и др.]. – DOI: 10.33619/2414-2948/71/18 // Бюллетень науки и практики. – 2021. – Т. 7, № 10. – С. 145-184.

86. Нейроиммуноэндокринология: современные представления о молекулярных механизмах / М. А. Самотруева, А. Л. Ясенявская, А. А. Цибизова [и др.]. – DOI: 10.18821/0206-4952-2017-38-1-49-59 // Иммунология. – 2017. – Т. 38, № 1. – С. 49-59.

87. Нейропротекция и лимфоваскулярный компонент при нарушениях мозгового кровообращения / С. М. Бабаева, Ш. М. Полухова, А. У. Казимова [и др.]. – DOI: 10.23670/IRJ.2022.115.1.054 // Международный научно-исследовательский журнал. – 2022. – № 1-2(115). – С. 71-74.

88. NMDA-рецепторы, антитела к ним и их роль при различных психических и нейровоспалительных заболеваниях / О. В. Павлова, К. А.

Павлов, А. А. Мурашко [и др.]. – DOI: 10.29296/24999490-2021-01-01 // Молекулярная медицина. – 2021. – Т. 19, № 1. – С. 3-9.

89. NR2-антитела как диагностический и прогностический биомаркер при инсульте / М. П. Топузова, Т. М. Алексеева, Е. Б. Панина [и др.]. – DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-1-27-36 // Артериальная гипертензия. – 2020. – Т. 26, № 1. – С. 27-36.

90. Заболеваемость всего населения России в 2017 году: статистические материалы. – Москва, 2018. – Ч. II. – 142 с.

91. Опыт использования лабораторных биомаркеров в диагностике нейродегенеративных деменций / Ю. А. Шпилюкова, А. А. Шабалина, Д. Р. Ахмадуллина, Е. Ю. Федотова. – DOI: 10.24412/2226-079X-2022-12474 // Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений. – 2022. – № 2. – С. 227-230.

92. Орищенко, А. К. Современные теории этиологии и патогенеза атеросклероза / А. К. Орищенко, Е. П. Гавриченко, К. А. Райкова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2021. – Т. 11, № 3. – С. 57.

93. Основные причины развития когнитивных нарушений / Н. А. Горина, М. М. Григорьева, Е. Р. Суглобова [и др.]. – DOI: 10.17816/RFD19013 // Российский семейный врач. – 2020. – Т. 24, № 1. – С. 23-28.

94. Пизова, Н. В. Комплексная терапия когнитивных нарушений при цереброваскулярных заболеваниях / Н. В. Пизова, А. В. Пизов. – DOI: 10.24412/2226-0757-2021-12349 // Нервные болезни. – 2021. – № 3. – С. 10-13.

95. Пизова, Н. В. Комплексная терапия когнитивных нарушений при цереброваскулярных заболеваниях / Н. В. Пизова, Н. А. Пизов, А. В. Пизов. – DOI: 10.24412/2226-0757-2022-12408 // Нервные болезни. – 2022. – № 1. – С. 22-31.

96. Пизова, Н. В. Мультимодальный подход в лечении хронической ишемии головного мозга: что должен знать врач? / Н. В. Пизова. – DOI: 10.21518/2079-701X-2020-4-66-73 // Медицинский совет. – 2020. – № 4. – С. 66-73.

97. Пизова, Н. В. Некоторые клинические проявления поражения нервной системы при сахарном диабете / Н. В. Пизова. – DOI: 10.21518/2079-701X-2018-9-104-111 // Медицинский совет. – 2018. – № 9. – С. 104-111.

98. Пизова, Н. В. Хронические цереброваскулярные заболевания: патогенетические механизмы, клинические проявления и подходы к терапии / Н. В. Пизова. – DOI: 10.14412/2074-2711-2018-1-83-89 // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2018. – Т. 10, № 1. – С. 83-89.

99. Пилипович, А. А. Умеренные когнитивные расстройства: современные аспекты диагностики и терапии / А. А. Пилипович, О. В. Воробьев. – DOI: 10.17116/jnevro2020120111124 // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – Т. 120, № 11. – С. 124‑130.

100. Пирматова, М. А. Оценка когнитивных и тревожно-депрессивных состояний у больных сахарным диабетом / М. А. Пирматова. – DOI: 10.23670/IRJ.2022.117.3.024 // Международный научно-исследовательский журнал. – 2022. – № 3-1(117). – С. 136-138.

101. Потеряева, О. Н. Дисфункциональные липопротеины высокой плотности при сахарном диабете 2 типа / О. Н. Потеряева, И. Ф. Усынин. – DOI: 10.14341/probl13118 // Проблемы эндокринологии. – 2022. – Т. 68, № 4. – С. 69-77.

102. Редкие генетические маркеры когнитивных нарушений при сахарном диабете / М. В. Матвеева, Ю. Г. Самойлова, Н. Г. Жукова [и др.]. – DOI: 10.17116/jnevro201911902176 // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 2. – С. 76-79.

103. Решённые и нерешённые вопросы цереброваскулярной патологии при сахарном диабете / М. М. Танашян, К. В. Антонова, О. В. Лагода, А. А. Шабалина. – DOI: 10.54101/ACEN.2021.3.1 // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2021. – Т. 15, № 3. – С. 5-14.

104. Роль адипоцитокинов в гормональной регуляции инсулинорезистентности / О. М. Балаева-Тихомирова, Е. И. Кацнельсон, А. С. Володько [и др.]. – DOI: 10.34680/2076-8052.2021.3(124).21-26 // Вестник

Новгородского государственного университета. – 2021. – № 3 (124). – С. 21-26.

105. Роль сахарного диабета в возникновении и развитии эндотелиальной дисфункции / Э. Б. Попыхова, Т. В. Степанова, Д. Д. Лагутина [и др.]. – DOI: 10.14341/probl12212 // Проблемы эндокринологии. – 2020. – Т. 66, № 1. – С. 47-55.

106. Романенко, А. В. Механизмы гипоксически-ишемического повреждения мозга при инсульте, пути коррекции / А. В. Романенко, Э. Ю. Соловьева. – DOI: 10.24412/2226-0757-2021-12303 // Нервные болезни. – 2021. – № 1. – С. 18-27.

107. Рябкова, В. А. Аутоантитела как диагностические и прогностические биомаркеры заболеваний сердечно-сосудистой системы / В. А. Рябкова, Л. П. Чурилов, Ю. В. Шубик // Состояние и перспективы развития современной науки по направлению «Биотехнические системы и технологии» : сб. ст. II Всерос. науч.-технич. конф. – Анапа, 2020. – Т. 1. – С. 56-64.

108. Рябкова, В. А. Гиперстимуляция иммунной системы как причина аутоиммунных заболеваний / В. А. Рябкова, Л. П. Чурилов, И. Шенфельд. – DOI: 10.15690/vramn1276 // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2020. – Т. 75, № 3. – С. 204-213.

109. Сахарный диабет 2-го типа и когнитивные функции у пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями / М. М. Танашян, Е. В. Суркова, К. В. Антонова [и др.]. – DOI: 10.26442/00403660.2021.10.201108 // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93, № 10. – С. 1179-1185.

110. Сахарный диабет как следствие нейроиммуноэндокринных нарушений / М. А. Самотруева, М. У. Сергалиева, А. А. Цибизова, Д. А. Ахадова. – DOI: 10.21626/vestnik/2020-2/08 // Курский научно-практический вестник. Человек и его здоровье. – 2020. – № 2. – С. 57-64.

111. Сейдуманов, Д. С. Диагностическое исследование когнитивного нарушения при болезни Альцгеймера / Д. С. Сейдуманов, Г. К. Аширбеков //

Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2019. – № 1. – С. 236-238.

112. Современные методы диагностики когнитивных нарушений / М. М. Курбанова, А. А. Галаева, Е. В. Стефановская [и др.]. – DOI: 10.17816/RFD18986 // Российский семейный врач. – 2020. – Т. 24, № 1. – С. 35-44.

113. Созаева, Д. И. Основные механизмы взаимодействия нервной и иммунной систем. Клинико-экспериментальные данные / Д. И. Созаева, С. Б. Бережанская // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – № 3 (145). – С. 145-150.

114. Сосудистые нарушения головного мозга, ассоциированные с Ph-негативными миелопролиферативными заболеваниями / М. М. Танашян, П. И. Кузнецова, А. Л. Меликян, А. А. Раскуражев. – DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-4-398-405 // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2019. – Т. 12, № 4. – С. 38-45.

115. Сравнительный анализ уровней антител к инсулиновым рецепторам у детей с сахарным диабетом I типа в зависимости от стадии заболевания / В. А. Батурин, Ю. В. Быков, Г. И. Мамцева, Т. А. Углова. – DOI: 10.14300/mnnc.2016.11003 // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – Т. 11, № 1. – С. 80-82.

116. Старчина, Ю. А. Степень тяжести и терапия когнитивных нарушений / Ю. А. Старчина, В. В. Захаров. – DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-119-124 // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – Т. 13, № 3. – С. 119-124.

117. Старчина, Ю. А. Когнитивные нарушения при артериальной гипертензии / Ю. А. Старчина, В. В. Захаров. – DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-113-118 // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – Т. 13, № 1. – С. 113-118.

118. Стрептозоцин-индуцированная болезнь Альцгеймера как самостоятельный фактор риска развития гипергликемии у крыс линии Вистар

/ А. В. Ставровская, Д. Н. Воронков, Е. А. Шестакова [и др.]. – DOI: 10.14341/probl12126 // Проблемы эндокринологии. – 2019. – Т. 65, № 5. – С. 351-361.

119. Течение тревожных расстройств у больных сахарным диабетом 2 типа / О. А. Мардиев, Р. М. Кубаев, Р. Б. Хаятов, Д. Д. Рузиева // Вестник науки и образования. – 2021. – № 2-2 (105). – С. 72-75.

120. Трофимова, Е. О. Анализ рынка препаратов для лечения деменции в России / Е. О. Трофимова, Н. В. Извеков. – DOI: 10.21518/1561-5936-2019-9-16-25 // Ремедиум. – 2019. – № 9. – С. 16-25.

121. Урманова, Ю. М. Связь показателей качества жизни и нейромаркера S100 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с хронической почечной недостаточностью на программном гемодиализе / Ю. М. Урманова, А. Ю. Холиков // Вестник экстренной медицины. – 2021. – Т. 14, № 3. – С. 72-78.

122. Усманова, Д. Д. Участие нейротрофического белка S100 и основного белка миелина в патогенезе развития хронической ишемии мозга / Д. Д. Усманова, Е. Н. Маджидова. – DOI: 10.20333/2500136-2017-1-60-63 // Сибирское медицинское обозрение. – 2017. – № 1 (103). – С. 60-63.

123. Хасанова, А. Ю. Когнитивные нарушения у больных с сахарным диабетом 2 типа / А. Ю. Хасанова, К. А. Хуштова // Символ науки: международный научный журнал. – 2021. – № 1. – С. 148-151.

124. Хаятов, Р. Б. Особенности возникновения и течения психоорганических расстройств при сахарном диабете / Р. Б. Хаятов, А. С. Велиляева, Р. Ш. Абдуразакова // Достижения науки и образования. – 2020. – № 7 (61). – С. 31-33.

125. Цейликман, В. Э. Влияние окислительного стресса на организм человека / В. Э. Цейликман, А. А. Лукин. – DOI: 10.23670/IRJ.2022.117.3.037 // Международный научно-исследовательский журнал. – 2022. – № 3-1 (117). – С. 206-211.

126. Цереброваскулярные заболевания и глюколипотоксичность / М. М. Танашян, К. В. Антонова, А. А. Раскуражев [и др.]. – DOI: 10.25692/ACEN.2020.1.2 // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2020. – Т. 14, № 1. – С. 17-24

127. Чулкова, А. С. Кинетика поглощения кислорода крови у больных атеросклерозом и сахарным диабетом / А. С. Чулкова, Е. Т. Бондаренко, М. В. Ильин // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2019. – Т. 24, № 2. – С. 67-68.

128. Шишкова, В. Н. Клинико-патогенетические особенности кардиомиопатии и сердечной недостаточности при инсулинорезистентности, ожирении и сахарном диабете 2-го типа / В. Н. Шишкова, А. И. Мартынов. – DOI: 10.24411/2071-5315-2020-12223 // Лечебное дело. – 2020. – № 2. – С. 147-156.

129. Шишкова, В. Н. Роль сахарного диабета и гендерного фактора в развитии повторного ишемического инсульта некардиоэмболического генеза / В. Н. Шишкова, Т. В. Адашева, Л. В. Стаховская. – DOI: 10.29296/25877305-2020-10-09 // Врач. – 2020. – Т. 31, № 10. – С. 50-54.

130. Шишкова, В. Н. Цереброваскулярные заболевания у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа / В. Н. Шишкова, Т. В. Адашева. – DOI: 10.17116/jnevro2021121061114 // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т. 121, № 6. – С. 114-118.

131. Шишкова, В. Особенности развития когнитивных нарушений у пациентов с сахарным диабетом типа 2 и метаболическим синдромом / В. Шишкова, Л. Капустина. – DOI: 10.29296/25877305-2018-09-01 // Врач. – 2018. – Т. 29, № 9. – С. 3-10.

132. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? / М. В. Шестакова, О. К. Викулова, А. В. Железнякова [и др.]. – DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000364 // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, № 10. – С. 4-13.

133. Юридические аспекты использования интервенционных методов лечения боли в неврологии / Я. В. Алексеева, А. М. Юсуфов, И. О. Печерей, А. В. Алексеев // Российский журнал боли. – 2019. – Т. 17, № 2. – С. 38-45.

134. Яцкова, Л. А. Когнитивные нарушения и деменция как осложнение цереброваскулярной недостаточности в период ишемического инсульта / Л. А. Яцкова, А. А. Вдовина. – DOI: 10.24411/2658-4964-2021-10323 // StudNet. – 2021. – Т. 4, № 2. – С. 70.

135. A Post-hoc Study of D-Amino Acid Oxidase in Blood as an Indicator of Post-stroke Dementia / Yi-Chun Chen, Wen-Hai Chou, Hsiao-Hui Tsou [et al.]. – DOI: 10.3389/fneur.2019.00402 // Expand. Front Neurol. – 2019. – Vol. 26, № 10. – P. 402.

136. Adiponectin and Cognitive Decline / Maria Rosaria Rizzo, Renata Fasano, Giuseppe Paolisso. – DOI: 10.3390/ijms21062010 // Int J Mol Sci. – 2020. – Vol. 21, № 6. – P. 2010.

137. Advanced Glycation End Products (AGEs): Biochemistry, Signaling, Analytical Methods, and Epigenetic Effects / A. Perrone, A. Giovino, J. Benny, F. Martinelli. – DOI: 10.1155/2020/3818196 // Oxid Med Cell Longev. – 2020. – 3818196.

138. Advanced glycation end products and their receptors in serum of patients with type 2 diabetes / D. Indyk, A. Bronowicka-Szydełko, A. Gamian, A. Kuzan. – DOI: 10.1038/s41598-021-92630-0 // Sci Rep. – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 13264.

139. Advanced glycation end-products and advanced oxidation protein products levels are correlates of duration of type 2 diabetes / F. Heidari, S. Rabizadeh, A. Rajab [et al.]. – DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118422 // Life Sci. – 2020. – Vol. 260. – P. 118422.

140. Akhmatova, N. R. Cerebrovascular disease in hypothyroisis / N. R. Akhmatova // New Day in Medicine. – 2022. – № 2 (40). – P. 98-101.

141. Altschul, Drew M. Cognitive function in early and later life is associated with blood glucose in older individuals: analysis of the Lothian Birth

Cohort of 1936 / Drew M Altschul, John M Starr, Ian J Deary. – DOI: 10.1007/s00125-018-4645-8 // Diabetologia. – 2018. – Vol. 61, № 9. – P. 1946-1955.

142. Analysis of functional connectivity when using complementary methods of treatment in patients with asymptomatic carotid stenosis / A. S. Lepekhina, G. E. Trufanov, D. N. Iskhakov [et al.] // Biodevices. – 2020. – Vol. 1. – P. 373-378.

143. Autoimmune encephalitis: a review of diagnosis and treatment / L. A. Dutra, F. Abrantes, F. F. Toso [et al.]. – DOI: 10.1590/0004-282X20170176 // Arq Neuropsiquiatr. – 2018. – Vol. 76, № 1. – P. 41-49.

144. Brain atrophy pattern in patients with mild cognitive impairment: MRI study / R. Calandrelli, M. Panfili, V. Onofrj, [et al.].- DOI: 10.1515/tnsci-2022-0248 // Translational neuroscience. – 2022.- Vol. 13, №1. – P.335-348.

145. Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums / S. E. Arnold, Z. Arvanitakis, S. L. Macauley-Rambach [et al.]. – DOI: 10.1038/nrneurol.2017.185 // Nat Rev Neurol. – 2018. – Vol. 14, № 3. – P.168-181.

146. Central dopamine D2 receptors regulate plasma glucose levels in mice through autonomic nerves / Hiroko Ikeda, Naomi Yonemochi, Risa Mikami [et al.]. – DOI: 10.1038/s41598-020-79292-0 // Sci Rep. – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 22347.

147. Cerebral Small Vessel Disease / Jakub Litak, Marek Mazurek, Bartłomiej Kulesza [et al.]. – DOI: 10.3390/ijms21249729 // Int J Mol Sci. – 2020. – Vol. 21, № 24. – P. 9729.

148. Chen, Li Research progress of imaging technologies for ischemic cerebrovascular diseases / Li Chen, Ningning Zhao, Shan Xu. – DOI: 10.1177/0300060520972601 // J Int Med Res. – 2021. – Vol. 49, № 3. – P. 300060520972601.

149. Cortical thickness and cognitive performance in asymptomatic unilateral carotid artery stenosis / A. Nickel, S. Kessner, A. Niebuhr [et al.]. – DOI:

10.1186/s12872-019-1127-y // BMC Cardiovasc Disord. – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 154.

150. Diabetes mellitus, glycemic traits, and cerebrovascular disease: a mendelian randomization study / K. G. Marios, E. L. Harshfield, M. Rainer [et al.]. – DOI: 10.1212/WNL.0000000000011555 // Neurology. – 2021. – Vol.96, № 13. – P. 1732-1742.

151. Diabetes Mellitus: A Path to Amnesia, Personality, and Behavior Change / Rahnuma Ahmad, Kona Chowdhury, Santosh Kumar [et al.]. – DOI: 10.3390/biology11030382 // Biology (Basel). – 2022. – Vol. 11, № 3. – P. 382.

152. Diabetic Microvascular Disease: An Endocrine Society Scientific Statement / Eugene J Barrett, Zhenqi Liu, Mogher Khamaisi [et al.]. – DOI: 10.1210/jc.2017-01922 // Clin Endocrinol Metab. – 2017. – Vol. 102, № 12. – P. 4343-4410.

153. Dietary Advanced Glycation End Products and Risk Factors for Chronic Disease: A Systematic Review of Randomised Controlled Trials / R. E. Clarke, A. L. Dordevic, S. M. Tan [et al.]. – DOI: 10.3390/nu8030125 // Nutrients. – 2016. – Vol. 8, № 3. – P. 125.

154. Differential Regulation of Circulating Soluble Receptor for Advanced Glycation End Products (sRAGEs) and Its Ligands S100A8/A9 Four Weeks Post an Exercise Intervention in a Cohort of Young Army Recruits / I. A. Drosatos, J. N. Tsoporis, S. Izhar [et al.]. – DOI: 10.3390/biom11091354 // Biomolecules. – 2021. – Vol. 11, № 9. – P. 1354.

155. Do Long-Term Complications of Type 2 Diabetes Increase Susceptibility to Geriatric Syndromes in Older Adults? / Güzin Çakmak, Sencer Ganidağlı, Eyyüp Murat Efendioğlu [et al.]. – DOI: 10.3390/medicina57090968 // Medicina (Kaunas). – 2021. – Vol. 57, № 9. – P. 968.

156. Energy metabolism and inflammation in brain aging and Alzheimer's disease / F. Yin, H. Sancheti, I. Patil, E. Cadenas. – DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.04.200 // Free Radic Biol Med. – 2016. – Vol. 100. – P. 108-122.

157. Enhanced expression of receptor for advanced glycation end products in chronic kidney disease / F. F. Hou, H. Ren, WF. Jr. Owen [et al.]. – DOI: 10.1097/01.asn.0000131526.99506.f7 // J Am Soc Nephrol. – 2004. – Vol. 15, № 7. – P. 1889-1896.

158. Falk, Nathan Evaluation of Suspected Dementia / Nathan Falk, Ariel Cole, T Jason Meredith // Am Fam Physician. – 2018. – Vol. 97, № 6. – P. 398-405.

159. Garre Diabetes-Related Neurological Implications and Pharmacogenomics // C. A. Rojas-Carranza, R. H. Bustos-Cruz, C. J. Pino-Pinzon [et al.]. – DOI: 10.2174/1381612823666170317165350 // Curr Pharm Des. – 2018. – Vol. 24, № 15. – P. 1695-1710.

160. Glutamate biomarkers of cerebral ischemia / S. A. Dambinova, J. D. Weissman, J. D. Mullins // Challenges in using biomarkers in central nervous system application / P. V. Peplow, S. A. Dambinova, T. A. Gennarelli, B. Martinez (eds.). – DOI: 10.1039/9781788012539-00198. – London, 2018. – P. 276-288.

161. Growing role of S100B protein as a putative therapeutic target for neurological- and nonneurological-disorders / F. Michetti, G. Di Sante, M. E. Clementi [et al.]. – DOI: 10.1016/j.neubiorev.2021.04.035 // Neurosci Biobehav Rev. – 2021. – Vol. 127. – P. 446-458.

162. Güleş, E. Plasma Neuronal and Glial Markers and Anterior Cingulate Metabolite Levels in Major Depressive Disorder: A Pilot Study / E. Güleş, D. V. Iosifescu, Ü. Tural. – DOI: 10.1159/000505782 // Neuropsychobiology. – 2020. – Vol. 79, № 3. – P. 214-221.

163. Hudson, B. I. Targeting RAGE Signaling in Inflammatory Disease / B. I. Hudson, M. E. Lippman. – DOI: 10.1146/annurev-med-041316-085215 // Annu Rev Med. – 2018. – Vol. 69. – P. 349-364.

164. Immunological evidence that non-carboxymethyllysine advanced glycation end-products are produced from short chain sugars and dicarbonyl compounds in vivo / M. Takeuchi, Z. Makita, R. Bucala [et al.] // Mol Med. – 2000. – Vol. 6, № 2. – P. 114-125.

165. Impact of age at type 2 diabetes mellitus diagnosis on mortality and vascular complications: systematic review and meta-analyses / N. Nanayakkara, A. J. Curtis, S. Heritier [et al.] – DOI: 10.1007/s00125-020-05319-w // Diabetologia. – 2021. – Vol. 64, № 2. – P. 275-287.

166. Inflammatory risk factors and pathologies promoting Alzheimer's disease progression: is RAGE the key? / Carmela Matrone, Mehdi Djelloul, Giulio Taglialatela, Lorena Perrone. – DOI: 10.14670/HH-30.125 // Histol Histopathol. – 2015. – Vol. 30, № 2. – P. 125-139.

167. Ion Channels and Transporters in Inflammation: Special Focus on TRP Channels and TRPC6 / G. A. Ramirez, L. A. Coletto, C. Sciorati [et al]. – DOI: 10.3390/cells7070070 // Cells. – 2018. – Vol. 7, № 7. – P. 70.

168. Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) screening superior to the Mini-Mental State Examination (MMSE) in the detection of mild cognitive impairment (MCI) and Alzheimer's Disease (AD) in the elderly? / T. C. C. Pinto, L. Machado, T. M. Bulgacov [et al.]. – DOI: 10.1017/S1041610218001370 // Int Psychogeriatr. – 2019. – Vol. 31, № 4. – P. 491-504.

169. IsAb: a computational protocol for antibody design / T. Liang, H. Chen, J. Yuan [et al.]. – DOI: 10.1093/bib/bbab143 // Brief Bioinform. – 2021. – Vol. 22, № 5. – P. 143.

170. JAPAN-ACS Investigators. Relationship between advanced glycation end products and plaque progression in patients with acute coronary syndrome: the JAPAN-ACS sub-study / Y. Fukushima, H. Daida, T. Morimoto [et al.]. – DOI: 10.1186/1475-2840-12-5 // Cardiovasc Diabetol. – 2013. – Vol. 7, № 12. – P. 5.

171. Kocurova, G. Autoantibodies targeting neuronal proteins as biomarkers for neurodegenerative diseases / G. Kocurova, J. Ricny, S. V. Ovsepian. – DOI:10.7150/thno.72126 // Theranostics. – 2022. – Vol. 12, № 7. – P. 3045-3056.

172. Kuzan, A. Toxicity of advanced glycation end products (Review) / A. Kuzan. – DOI: 10.3892/br.2021.1422 // Biomed Rep. – 2021. – Vol. 14, № 5. – P. 46.

173. Langeh, U. Targeting S100B Protein as a Surrogate Biomarker and its Role in Various Neurological Disorders / U. Langeh, S. Singh. – DOI: 10.2174/1570159X18666200729100427 // Curr Neuropharmacol. – 2021. – Vol. 19, № 2. – P. 265-277.

174. Late-Life Depression, Cognitive Impairment, and Relationship with Alzheimer's Disease / S. Invernizzi, I. Simoes Loureiro, Arachchige K. G. Kandana, L. Lefebvre. – DOI: 10.1159/000519453 // Dement Geriatr Cogn Disord. – 2021. – Vol. 50, № 5. – P. 414-424.

175. Laugesen, E. Danish Diabetes Academy Workshop and Workshop Speakers. Latent autoimmune diabetes of the adult: current knowledge and uncertainty / E. Laugesen, J. A. Ostergaard, R. D. Leslie. – DOI: 10.1111/dme.12700 // Diabet Med. – 2015. – Vol. 32, № 7. – P. 843-852.

176. Lendahl, Urban Emerging links between cerebrovascular and neurodegenerative diseases-a special role for pericytes / Urban Lendahl, Per Nilsson, Christer Betsholtz. – DOI: 10.15252/embr.201948070 // EMBO Rep. – 2019. – Vol. 20, № 11. – P. e48070.

177. Lipid droplets in the nervous system / I. Ralhan, C. L. Chang, J. Lippincott-Schwartz, M. S. Ioannou. – DOI: 10.1083/jcb.202102136 // J Cell Biol. – 2021. – Vol. 220, № 7. – P. e202102136.

178. Lipid metabolism in astrocytic structure and function / J. A. Lee, B. Hall, J. Allsop [et al.]. – DOI: 10.1016/j.semcdb.2020.07.017 // Semin Cell Dev Biol. – 2021. – Vol. 112. – P. 123-136.

179. Malik, V. S. Sweeteners and Risk of Obesity and Type 2 Diabetes: The Role of Sugar-Sweetened Beverages / V. S. Malik, F. B. Hu. – DOI: 10.1007/s11892-012-0259-6 // Curr Diab Rep. – 2012. – Jan. 31.

180. Matt, S. M. Where Is Dopamine and how do Immune Cells See it?: Dopamine-Mediated Immune Cell Function in Health and Disease / S. M. Matt, P. J. Gaskill. – DOI: 10.1007/s11481-019-09851-4 // J Neuroimmune Pharmacol. – 2020. – Vol. 15, № 1. – P. 114-164.

181. Menyailo, G. S. Diabetes, Dementia and Hypoglycemia // G. S. Menyailo, D. M. Tessier. – DOI: 10.1016/j.jcjd.2015.09.006 // Can J Diabetes. – 2016. – Vol. 40, № 1. – P. 73-76.

182. Mild cognitive impairment and progression to dementia in people with diabetes, prediabetes and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis / K. Pal, N. Mukadam, I. Petersen, C. Cooper. – DOI: 10.1007/s00127-018-1581-3 // Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. – 2018. – Vol. 53, № 11. – P. 1149-1160.

183. Mittal, K. Shared links between type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease: A review / K. Mittal, D. P. Katare. – DOI: 10.1016/j.dsx.2016.01.021 // Diabetes Metab Syndr. – 2016. – Vol. 10, № 2 (Suppl 1). – S. 144-149.

184. Motivation and cognitive control in depression / I. Grahek, A. Shenhav, S. Musslick [et al.]. – DOI: 10.1016/j.neubiorev.2019.04.011 // Neurosci Biobehav Rev. – 2019. – Vol. 102, P. 371-381.

185. Neuroinflammatory Mechanisms in Ischemic Stroke: Focus on Cardioembolic Stroke, Background, and Therapeutic Approaches / Carlo Domenico Maida, Rosario Luca Norrito, Mario Daidone [et al.]. – DOI: 10.3390/ijms21186454 // Int J Mol Sci. – 2020. – Vol. 21, № 18. – P. 6454.

186. Neuronal surface autoantibodies in dementia: a systematic review and meta-analysis / Lucy L Gibson, Anna McKeever, Alexis E Cullen [et al.]. – DOI: 10.1007/s00415-020-09825-0 // J Neurol. – 2021. – Vol. 268, № 8. – P. 2769-2779.

187. Neuroprotection in acute stroke: targeting excitotoxicity, oxidative and nitrosative stress, and inflammation / Á. Chamorro, U. Dirnagl, X. Urra, A. M. Planas. – DOI: 10.1016/S1474-4422(16)00114-9 // Lancet Neurol. – 2016. – Vol. 15, № 8. – P. 869-881.

188. Obesity associated advanced glycation end products within the human uterine cavity adversely impact endometrial function and embryo implantation

competence / G. S. Antoniotti, M. Coughlan, L. A. Salamonsen, J. Evans. – DOI: 10.1093/humrep/dey029 // Hum Reprod. – 2018. – Vol. 33, № 4. – P. 654-665.

189. O'Neil, A. J. Guide to Immuno-Metabolism for Immunologists / A. J. O'Neil, J. K. Rigel, J. A. Ratmell. – DOI: org/10.1038/nri.2016.70 // Nat Rev Immunol. – 2016. – Vol. 16, № 9. – P. 553-565.

190. Plasma mtDNA copy numbers are associated with GSTK1 expression and inflammation in type 2 diabetes / X. Deng, G. Yang, X. Zheng [et al.]. – DOI: 10.1111/dme.14132 // Diabet Med. – 2020. – Vol. 37, № 11. – P. 1874-1878.

191. Pluta, R. Neuroinflammation in Post-Ischemic Neurodegeneration of the Brain: Friend, Foe, or Both? / R. Pluta, S. Januszewski, S J. Czuczwar. – DOI: 10.3390/ijms22094405// Int J Mol Sci. – 2021. – Vol. 22, № 9. – P. 4405.

192. Polymorphisms in dopamine-associated genes and cognitive decline in Parkinson's disease / D Bäckström, M Eriksson Domellöf, G Granåsen [et al.]. – DOI: 10.1111/ane.12812 // Acta Neurol Scand. – 2018. – Vol. 137, № 1. – P. 91-98.

193. Prüss, H. Autoantibodies in neurological disease / H. Prüss. – DOI: 10.1038/s41577-021-00543-w // Nat Rev Immunol. – 2021. – Vol. 21, № 12. – P. 798-813.

194. Ramanathan, M. Low dose of L-glutamic acid attenuated the neurological dysfunctions and excitotoxicity in bilateral common carotid artery occluded mice / M. Ramanathan, K. K. Abdul, A. Justin. – DOI: 10.1097/FBP.0000000000000256 // Behav Pharmacol. – 2016. – Vol. 27, № 7. – P. 615-622.

195. Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE): A Pivotal Hub in Immune Diseases. / Q. Yue, Y. Song, Z. Liu. – DOI: 10.3390/molecules27154922 // Molecules. – 2022. Vol. 2, №27 P. 4922.

196. Relationship of soft drink consumption to global overweight, obesity, and diabetes: a cross-national analysis of 75 countries / S. Basu, M. McKee, G. Galea, D. Stuckler. – DOI: 10.2105/AJPH.2012.300974 // Am J Public Health. – 2013. – Vol. 103, № 11. – P. 2071-2077.

197. Serum Levels of Antibodies to Advanced Glycation End Products in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension / A. Nikolov, A. Blazhev, M. Tzekova [et al.]. – DOI: 10.3897/folmed.62.e47788 // Folia Med (Plovdiv). – 2020. – Vol. 62, № 2. – P. 295-301.

198. Severe asymptomatic carotid stenosis is associated with robust reductions in homotopic functional connectivity / L. Gao, T. Wang, T. Qian [et al.]. – DOI: 10.1016/j.nicl.2019.102101 // Neuroimage Clin. – 2019. – Vol. 24. – P. 102101.

199. Shannon, L. Risacher Neuroimaging in aging and neurologic diseases / L. Risacher Shannon, J. Saykin Andrew. – DOI: 10.1016/B978-0-12-804766-8.00012-1 // Handb Clin Neurol. – 2019. – Vol. 167. – P. 191-227.

200. Signal Diversity of Receptor for Advanced Glycation End Products / M. Sakaguchi, R. Kinoshita, E. W. Putranto, [et al.]. – DOI: 10.18926/AMO/55582 // Acta Med Okayama. – 2017. – Vol. 71, № 6. – P. 459-465.

201. Single Photon Emission Computed Tomography Tracer / Hans-Jürgen Pietzsch, Constantin Mamat, Cristina Müller [et al.]. – DOI: 10.1007/978-3-030-42618-7_7 // Recent Results Cancer Res. – 2020. – Vol. 216. – P. 227-282.

202. Statins and cognition: Modifying factors and possible underlying mechanisms / Tahereh Jamshidnejad-Tosaramandani, Soheila Kashanian, Mohamed H. Al-Sabri [et al.]. – DOI: 10.3389/fnagi.2022.968039 // Front Aging Neurosci. – 2022. – Vol. 14. – P. 968039.

203. Stehouwer, Coen D. A. Microvascular dysfunction and hyperglycemia: A Vicious Cycle With Widespread Consequences / Coen D. A. Stehouwer. – DOI: 10.2337/dbi17-0044 // Diabetes. – 2018. – Vol. 67, № 9. – P. 1729-1741.

204. Surface-based Cortical Morphometry, White Matter Hyperintensity, and Multidomain Cognitive Performance in Asymptomatic Carotid Stenosis / Lei Gao, Zhao Ruan, Yaqiong Xiao, Haibo Xu. – DOI: 10.1016/j.neuroscience.2021.05.013 // Neuroscience. – 2021. – Vol. 467. – P. 16-27.

205. Takeuchi, M. Serum Levels of Toxic AGEs (TAGE) May Be a Promising Novel Biomarker for the Onset/Progression of Lifestyle-Related Diseases / M. Takeuchi. – DOI: 10.3390/diagnostics6020023 // Diagnostics (Basel). – 2016. – Vol. 6, № 2. – P. 23.

206. The Contribution of Cerebral Vascular Neuropathology to Mild Stage of Alzheimer's Dementia Using the NACC Database / Yue Liu, Daniel K Chan, John D Crawford [et al.]. – DOI: 10.2174/1567205018666210212160902 // Curr Alzheimer Res. – 2020. – Vol. 17, № 13. – P. 1167-1176.

207. The Influence of Psychological Stress on the Initiation and Progression of Diabetes and Cancer / R. Afrisham, M. Paknejad, O. Soliemanifar [et al.]. – DOI: 10.5812/ijem.67400 // Int J Endocrinol Metab. – 2019. – Vol. 17, № 2. – P. e67400.

208. The Relevance of Insulin Action in the Dopaminergic System / F. Fiory, G. Perruolo, I. Cimmino [et al.]. – DOI: 10.3389/fnins.2019.00868 // Front Neurosci. – 2019. – Vol. 13. – P. 868.

209. The S100B story: from biomarker to active factor in neural injury / F. Michetti, N. D'Ambrosi, A. Toesca [et al.]. – DOI: 10.1111/jnc.14574 // J Neurochem. – 2019. – Vol. 148, № 2. – P. 168-187.

210. Timmler, S. Grey matter myelination / S. Timmler, M. Simons. – DOI: 10.1002/glia.23614 // Glia. – 2019. – Vol. 67, № 11. – P. 2063-2070.

211. Total cholesterol and high density lipoprotein cholesterol ratio is associated with metabolic syndrome in a very elderly Chinese population / Gang Huang, Junbo Xu, Zhen Zhang [et al.]. – DOI: 10.1038/s41598-022-19445-5 // Sci Rep. – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 15212.

212. Transient Intermittent Hyperglycemia Accelerates Atherosclerosis by Promoting Myelopoiesis / M. C. Flynn, M. J. Kraakman, C. Tikellis [et al.]. – DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316653 // Circ Res. – 2020. – Vol. 127, № 7. – P. 877-892.

213. Zimmet, Paul Z. Diabetes and its drivers: the largest epidemic in human history? / Paul Z Zimmet. – DOI: 10.1186/s40842-016-0039-3 // Clin Diabetes Endocrinol. – 2017. – Vol. 3. – P. 1.