

Сопряженность показателей энергетического обмена и уровня гормона стресса кортизола с когнитивными характеристиками больных дисциркуляторной энцефалопатией

В.Ф. Фокин, А.А. Шабалина, Н.В. Пономарева, Р.Б. Медведев, О.В. Лагода, М.М. Танащян

ФБГНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Введение. У больных дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) выполнение когнитивных задач может сопровождаться развитием стресса и увеличением уровня кортизола, влияющего на регуляцию метаболизма инсулина и глюкозы. Повышенный уровень кортизола может вызывать нейродегенеративные изменения в гиппокампе, инсулинорезистентность и гипергликемию, что оказывает неблагоприятное влияние на когнитивные функции.

Цель: оценить связь показателей уровня кортизола, инсулина и глюкозы и их реактивности с успешностью выполнения когнитивных функций у пациентов с ДЭ.

Материалы и методы. Обследовано 84 больных с ДЭ I–II стадий (60 женщин и 24 мужчины) в возрасте 43–87 лет. Пациенты с диабетом 2-го типа и метаболическим синдромом исключались из выборки. Для когнитивного тестирования применяли последовательность из трех тестов (корректирующего, вербальной беглости и оценки вербальной памяти – тест Лурия). У больных определяли уровень кортизола и инсулина в слюне, а также глюкозы в периферической капиллярной крови до и после тестирования когнитивных функций.

Результаты. При когнитивной нагрузке у женщин уровень слюварного кортизола и инсулина достоверно увеличивался, а уровень глюкозы крови снижался. У мужчин аналогичные по направленности реактивные изменения уровня этих гормонов и глюкозы не достигали статистической значимости. У мужчин и женщин более высокая реактивность кортизола сопровождалась более низкими, а инсулина и глюкозы – более высокими показателями выполнения когнитивных тестов.

Заключение. У больных ДЭ выполнение когнитивных тестов сопровождается реактивными изменениями уровня кортизола, инсулина и глюкозы, сопряженными с успешностью выполнения когнитивных тестов.

Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия, когнитивные функции, когнитивная нагрузка, кортизол, инсулин, глюкоза, гендерные различия.

Адрес для корреспонденции: 109028, Россия, Москва, Б. Николоворобинский пер., д. 7. ФБГНУ НЦН. E-mail: fvf@mail.ru. Фокин В.Ф.

Для цитирования: Фокин В.Ф., Шабалина А.А., Пономарева Н.В., Медведев Р.Б., Лагода О.В., Танащян М.М. Сопряженность показателей энергетического обмена и уровня гормона стресса кортизола с когнитивными характеристиками больных дисциркуляторной энцефалопатией. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12(4): 47–51.

DOI: 10.25692/ACEN.2018.4.6

Association of parameters of energy metabolism and levels of stress hormone cortisol with cognitive characteristics of patients with vascular encephalopathy

Vitaly F. Fokin, Alla A. Shabalina, Natalia V. Ponomareva, Roman B. Medvedev, Olga V. Lagoda, Marine M. Tanashyan

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Introduction. In patients with vascular encephalopathy (VE), the performance of cognitive tasks may be accompanied by stress and an increase in the level of cortisol affecting the regulation of insulin and glucose metabolism. It is known that an elevated level of cortisol may cause neurodegenerative changes in the hippocampus, and it also can lead to insulin resistance and hyperglycemia, which negatively affects cognitive function.

Objective: to evaluate the association of parameters of cortisol, insulin and glucose levels and their reactivity with the cognitive results in patients with VE.

Materials and methods. Eighty four patients with VE (60 women and 24 men) aged 43–87 years were examined. Patients with type 2 diabetes and metabolic syndrome were excluded from the cohort. All patients performed 3 cognitive tasks (corrective, verbal fluency and verbal memory assessment, the Luria test). Cortisol and insulin in saliva, and glucose in peripheral capillary blood before and after testing of cognitive functions were examined.

Results. In women, the level of salivary cortisol and insulin after the cognitive tasks increased significantly, and the blood glucose level decreased. In men, similar reactive changes of these hormones and glucose were observed, but the changes did not reach statistical significance. In men and women the higher reactivity of cortisol was accompanied by lower, and insulin and glucose by higher results of cognitive performance.

Conclusion. In patients with VE, the cognitive performance is accompanied by reactive changes in cortisol, insulin and glucose levels associated with higher results in cognitive tests.

Keywords: vascular encephalopathy, cognitive functions, cognitive load, cortisol, insulin, glucose, gender differences.

For correspondence: 109028, Russia, Moscow, B. Nikolovorobinskiy per., 7. Research Center of Neurology. E-mail: fvf@mail.ru. Fokin V.F.

For citation: Fokin V.F., Shabalina A.A., Ponomareva N.V., Medvedev R.V., Lagoda O.V., Tanashyan M.M. [Association of parameters of energy metabolism and levels of stress hormone cortisol with cognitive processes in patients with vascular encephalopathy] *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12(4): 47–51. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2018.4.6

Введение

Решение когнитивных задач требует подключения дополнительных энергетических ресурсов. Этот факт хорошо известен по данным функциональной МРТ, а также результатам нейрофизиологических и биохимических исследований, что часто рассматривается в рамках общей когнитивно-энергетической модели [1]. В условиях хронического нарушения мозгового кровообращения, например при дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ), решение когнитивных задач практически неизбежно сопряжено с подключением механизмов стресса [2]. Известно, что увеличенная продукция кортизола при стрессе сопровождается нейродегенеративными изменениями в гиппокампе, инсулинорезистентностью и гипергликемией, что оказывает неблагоприятное влияние на когнитивные функции (КФ) [3]. Поэтому решение ментальных задач такими больными сопровождается реактивной динамикой уровня гормона стресса кортизола, в свою очередь, влияющего на содержание глюкозы, инсулина, а также на динамическую межполушарную асимметрию [4].

Долгое время не было надежных фактов, которые бы свидетельствовали о влиянии инсулина на работу головного мозга, поскольку процесс церебральной утилизации глюкозы может осуществляться без участия инсулина. Затем рецепторы к инсулину были обнаружены в подкорковых образованиях, гипоталамусе и гиппокампе, обонятельных луковицах, коре и мозжечке [5].

От эффективной мобилизации энергетических ресурсов в мозге зависит в значительной мере успешность выполнения КФ. Процесс энергетической синхронизации с КФ проходит по-разному у мужчин и женщин. Гендерные особенности могут быть связаны с формированием различной инсулинорезистентности, а также неодинаковой чувствительностью к стрессу. Содержание половых гормонов, естественно, различно у мужчин и женщин. Например, тестостерон вырабатывается в половых железах и, в меньшем количестве, в коре надпочечников; известно контринсулярное действие этого гормона, что, вероятно, также оказывает различное влияние на реактивность глюкозы и инсулина у мужчин и женщин [6].

Цель исследования: оценить связь показателей уровня кортизола, инсулина и глюкозы и их реактивности с успешностью выполнения КФ у пациентов с ДЭ.

Материалы и методы

Обследовано 84 пациента (24 мужчины и 60 женщин) с ДЭ I–II стадий в возрасте 43–87 лет. Пациенты с диабетом 2-го

типа и метаболическим синдромом исключались из выборки. Средний возраст испытуемых $69,6 \pm 1,2$ года. Контрольная группа включала 32 человека (20 женщин и 12 мужчин, средний возраст $64,7 \pm 3,4$ года) без неврологических заболеваний. Диагноз ДЭ устанавливался в соответствии с классификацией сосудистых поражений головного и спинного мозга, разработанной в НИИ неврологии РАМН в 1985 г., при наличии основного сосудистого заболевания и рассеянных очаговых неврологических симптомов в сочетании с общемозговыми симптомами: головной болью, головокружением, шумом в ушах, снижением памяти, работоспособности и интеллекта. При этом заболевании наблюдается нарушение КФ [7]. Обследованные больные ДЭ I и II стадий страдали от гипертонической болезни и различались в основном по количественным характеристикам нарушений памяти, работоспособности, раздражительности, проявлений стволовой симптоматики и т.д. Больные ДЭ II стадии, характеризующиеся выраженными аффективными расстройствами и дизартрией, не включались в обследование. Все пациенты были правшами. У больных определялась ведущая рука (тест Аннет), ведущий глаз (тест отверстия в карте, прицеливание), перекрест пальцев рук и предплечий [8].

Больные выполняли корректурную пробу, при которой в тексте без пробелов испытуемые искали в течение 3 мин две рядом стоящие одинаковые буквы. Подобное тестирование основано на *n*-back тесте Кирчнера при $n=1$, поскольку при $n>1$ испытание оказывалось трудновыполнимым для большинства пациентов. Рассчитывалась эффективность выполнения теста: количество найденных буквенных паттернов по отношению к существующему количеству таких сочетаний и по отношению к просмотренному количеству строк, а также общий объем просмотренного текста, разность между всеми буквенными паттернами и найденным количеством паттернов.

У больных и здоровых проводилась проба вербальной беглости, во время которой испытуемый называл с максимальной скоростью в течение одной минуты слова, начинающиеся на определенную букву. Тестирование проводилось трижды, использовались буквы С, К, А. Подсчитывались количество слов на каждую букву и суммарный показатель вербальной памяти.

Проводилась оценка вербальной памяти (по А.Р. Лурия). Многие больные не могли запомнить 10 слов практически при любом количестве повторений. Поэтому испытуемым предлагалось запомнить 10 слов при 5-кратном повторении. Затем испытуемые выполняли арифметический тест:

вычитание из 100 по 7, после которого снова воспроизводили запомненные слова. Подсчитывалось количество непосредственно и отсроченно воспроизведенных слов.

Для быстрой оценки КФ использовали также Монреальскую шкалу.

Тестирование проводилось в приведенной выше последовательности тестов.

Кортизол в образцах слюны определяли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов «АлкорБио» (Россия). Абсорбцию в образцах измеряли на микропланшетном ридере «Victor2» («Perkin-Elmer», США). Для всех исследований использовали калибраторы фирм – производителей реагентов. Контроль выполнения анализов иммуноферментным методом проводился в дублях. Инсулин в образцах слюны выявляли методом иммунохемилюминесценции на автоматическом анализаторе «Immulite 2000» («Immulite», США) с использованием реагентов «Siemens» (Германия). Глюкозу в капиллярной крови оценивали на приборе «OneTouch Select» («LifeScan, Inc., A Johnson & Johnson company», США).

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ «Statistica 12». Вычисляли средние арифметические и их ошибки, проводили дисперсионный и корреляционный анализы, оценивали нормальность распределения по методу Шапиро–Уилка, вычисляли непараметрический коэффициент ранговой корреляции по Спирману (r_s).

Результаты

При решении задач, требующих включения КФ, у больных ДЭ увеличивался средний уровень кортизола в слюне, что свидетельствует о подключении стрессовых механизмов к решению интеллектуальных задач. При этом реактивность кортизола оказалась выше у женщин, чем у мужчин (рис. 1).

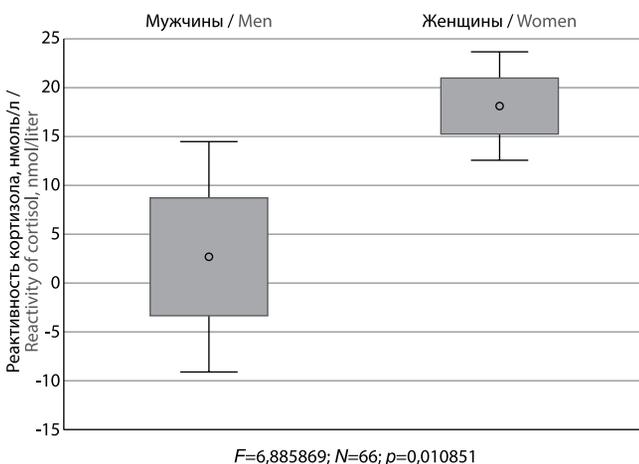


Рис. 1. Реактивность кортизола в слюне у мужчин и женщин в ответ на когнитивную нагрузку.

Здесь и на рис. 2–4 приведены $M \pm SD$ и $1,96SD$; F – коэффициент Фишера; N – количество обследуемых; p – уровень значимости Фишера

Fig. 1. Reactivity of salivary cortisol in men and women in response to cognitive task.

Here and on Figs. 2–4 $M \pm SD$ and $1.96SD$ are shown; F , Fisher coefficient; N , number of persons tested; p , significance level (Fisher test)

Таблица 1. Реактивность кортизола, глюкозы и инсулина при когнитивной нагрузке

Table 1. Reactivity of cortisol, glucose and insulin in cognitive task

Показатель / Index	Мужчины / Men		Женщины / Women	
	$M \pm m$	n	$M \pm m$	n
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/l	$-0,09 \pm 0,46$	24	$-0,77 \pm 0,18$	60
Кортизол, нмоль/л / Cortisol, nmol/l	$2,68 \pm 6,02$	19	$18,09 \pm 2,84$	47
Инсулин, мкЕд/мл / Insulin, μ U/ml	$0,86 \pm 1,22$	14	$4,11 \pm 1,04$	35

Кортизол и показатели углеводного обмена – слюварный инсулин и содержание глюкозы в капиллярной крови – демонстрировали сходные различия (табл. 1), при этом реактивность этих показателей только у женщин достоверно ($p < 0,01$) отличалась от нуля. Эти показатели по-разному синхронизированы с КФ у мужчин и женщин, больных ДЭ.

Исходный уровень кортизола у мужчин и женщин влиял на успешность выполнения когнитивных тестов, в частности корректурной пробы, при этом имелись и достоверные гендерные различия (рис. 2).

Наиболее успешными в выполнении КФ являются мужчины и женщины с низким исходным уровнем кортизола в слюне. При этом реактивные изменения кортизола не связаны с успешностью выполнения КФ.

После когнитивной нагрузки у женщин, больных ДЭ, содержание глюкозы в крови достоверно снижалось (см. табл. 1). У мужчин статистически значимых изменений уровня глюкозы в крови не было. У мужчин и женщин более позитивная реактивность глюкозы соответствует более успешному выполнению теста Лурия при непосредственном воспроизведении запомненных слов (рис. 3).

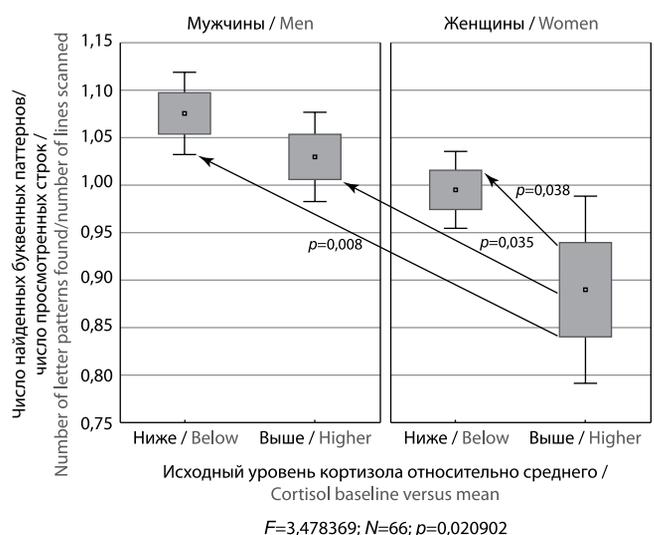


Рис. 2. Гендерные различия влияния исходного уровня кортизола в слюне на успешность выполнения корректурного теста

Fig. 2. Gender differences of the influence of the initial level of salivary cortisol on successfulness of the correction test execution

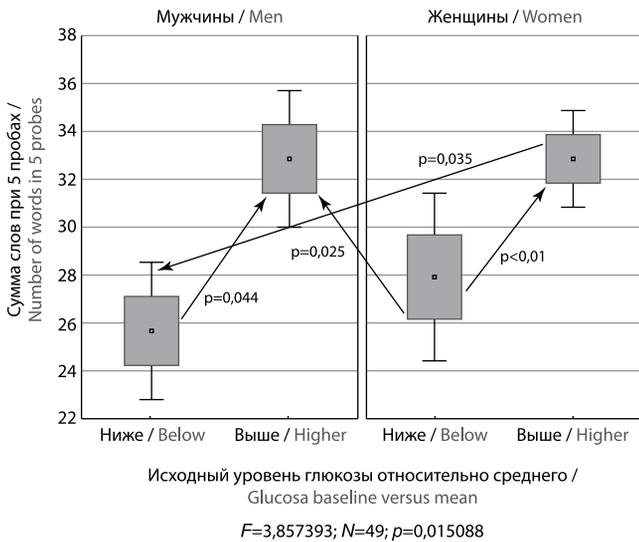


Рис. 3. Гендерные различия влияния реактивности глюкозы после когнитивной нагрузки на успешность выполнения теста Лурия при непосредственном воспроизведении запомненных слов

Fig. 3. Gender differences of the influence of glucose reactivity after cognitive task on successfulness of the Luria test execution for working memory

При реактивности глюкозы выше среднего уровня наблюдается наиболее успешное выполнение теста Лурия. Высокие фоновые значения глюкозы у женщин коррелируют с более успешным выполнением некоторых характеристик корректурного теста. Так, коэффициент ранговой корреляции с количеством буквенных паттернов по отношению к количеству просмотренного текста составил $rS=0,29$ ($N=38$; $p=0,02$). С мнестическими тестами (в частности, с тестом Лурия на непосредственное воспроизведение запомненных слов) корреляция была отрицательной: $rS=-0,38$ ($N=38$; $p=0,02$). У мужчин фоновые значения глюкозы негативно коррелировали с большинством характеристик корректурного теста, в частности, с количеством найденных буквенных паттернов: $rS=-0,47$ ($N=24$; $p=0,02$).

Реактивность инсулина в слюне также по-разному связана с успешностью выполнения корректурного теста у мужчин и женщин (рис. 4). При высокой реактивности уровня инсулина наблюдались хорошие результаты при выполнении КФ, как и при положительной реактивности уровня глюкозы. Достоверная ранговая корреляция связывает реактивные изменения кортизола и инсулина у женщин ($rS=0,34$; $N=34$; $p=0,043$). Высокие фоновые значения инсулина у женщин коррелировали с более успешным выполнением практически всех характеристик корректурного теста: коэффициент ранговой корреляции с количеством найденных буквенных паттернов по отношению к просмотренному тексту составил $rS=0,39$ ($N=38$; $p=0,02$). У мужчин наблюдалась близкая картина: фоновые значения инсулина коррелировали позитивно с тестом Лурия на непосредственное воспроизведение запомненных слов: $rS=0,53$ ($N=14$; $p=0,049$).

Обсуждение

В настоящей работе показано, что реактивные изменения содержания глюкозы и инсулина в организме связаны с выполнением когнитивных заданий. При этом более высокая

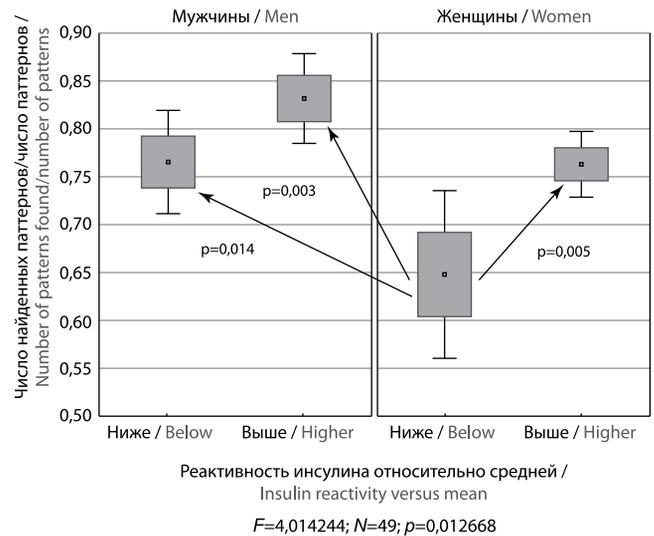


Рис. 4. Гендерные различия влияния инсулина на выполнение корректурного теста

Fig. 4. Gender differences of the influence of insulin on the correction test execution

реактивность сопряжена с более успешной реализацией КФ. Содержание инсулина в слюне при выполнении когнитивных тестов увеличивается, что отражает большее количество инсулина в крови, которое способствует метаболизму глюкозы. Однако в мозге глюкоза метаболизируется в основном без участия инсулина. Возможно, существенная роль инсулина заключается в активации некоторых переносчиков глюкозы через гематоэнцефалический барьер. Имеются данные об увеличении захвата глюкозы астроцитами и эндотелиальными клетками гематоэнцефалического барьера в присутствии инсулина [9]. Инсулин не увеличивает метаболизм глюкозы в мозге у лиц с нормальным углеводным обменом, но значительно усиливает метаболизм глюкозы у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе [10]. Существует несколько путей влияния инсулина на процессы в головном мозге: регуляция транспорта и метаболизма глюкозы; нейрогенез, пластичность и секреция трансммиттеров; нейропротекция [11]. Эффект гиперинсулинемии ограничивает решение задач, так или иначе связанных с памятью, но не влияет на решение таких задач, в которых процессы памяти слабо задействованы, например вербальной беглости или корректурного теста [11].

Влияние кортизола на успешность выполнения КФ иная. В отличие от инсулина и глюкозы реактивные изменения уровня кортизола прямо не влияют на успешность выполнения когнитивных задач. Известна роль кортизола как контринсулярного гормона. В наших исследованиях найдена небольшая ранговая корреляция между реактивностью кортизола и инсулина у женщин. Возможно, динамические изменения кортизола могут оказывать влияние на успешность КФ через увеличение уровня инсулина [12]. При этом фоновые значения кортизола выше среднего уровня (что является базовой характеристикой фонового стресса) негативно влияют на состояние когнитивной сферы.

Таким образом, тесная связь между энергетическим обеспечением мозга и КФ указывает на высокую синхронизацию реактивных изменений инсулина и глюкозы с переработкой информации в головном мозге. Гормон стресса

кортизол связан с КФ по-другому: его высокие фоновые уровни наблюдаются у больных ДЭ со сниженными когнитивными возможностями, при этом реактивные изменения кортизола сопряжены с реактивностью инсулина. Имеются определенные гендерные различия синхронизации энергетических и когнитивных процессов у данной категории пациентов, имеющие в основном количественный характер.

Благодарность. Работа подготовлена при поддержке программы Президиума РАН № 44 «Фундаментальные механизмы возрастной нейропластичности и разработка новых

подходов к диагностике и лечению возрастзависимых заболеваний мозга».

Acknowledgements. This work was supported by the program of the Presidium of RAS No 44 “Fundamental mechanisms of age neuroplasticity and elaboration of new approaches to the diagnostics and treatment of age-dependent disorders of the brain”.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare there is no conflict of interest.

Список литературы/References

1. Sergeant J. The cognitive-energetic model: an empirical approach to attention-deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev* 2000; 24: 7–12. PMID: 10654654.
2. Fokin V.F., Medvedev R.B., Ponomareva N.V. et al. [Lateralization of the bilateral blood flow through the central and peripheral arteries during cognitive load in patients with dyscirculatory encephalopathy]. *Asimmetriya* 2018; 2: 74–84. (In Russ.)
3. Rozanov V.A. [Stress and mental health (neurobiological aspects)]. *Sotsial'naya i klinicheskaya psixhiatriya* 2013; 1: 79–86. (In Russ.)
4. Fokin V.F., Ponomareva N.V., Lagoda O.V. et al. [Effect of hormones on the inter-hemispheric asymmetry reactivity with cognitive load in patients with dyscirculatory encephalopathy]. In: Piradov M.A., Illarionov S.N., Fokin V.F. (eds.) *Materialy Vtoroy vsrossiyskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiyem «Fundamental'nyye problemy neyronauk: funktsional'naya asimmetriya, neyroplastichnost', neyrodegeneratsiya»* [Materials of the Second All-Russian conference with international participation “Fundamental Problems of Neuroscience: Functional Asymmetry, Neuroplasticity, Neurodegeneration”]. Moscow, 2016: 275–280. (In Russ.)
5. Kahn C.R., Suzuki R. Insulin action in the brain and the pathogenesis of Alzheimer's disease. In: Craft S. (ed.) *Diabetes, Insulin and Alzheimer's disease*. Berlin, 2010; XIV: 218.
6. Geer E.B., Shen W. Gender differences in insulin resistance, body composition, and energy balance. *Genet Med* 2009; 6(Suppl. 1): 60–75. DOI: 10.1016/j.genm.2009.02.002. PMID: 19318219.

7. Tanashyan M.M. (ed.) *Sosudistyye zabolevaniya golovnoy mozga i metabolicheskiy sindrom: rukovodstvo dlya vrachey* [Vascular diseases of the brain and metabolic syndrome: a guide for doctors]. Moscow, 2017. 334 p. (In Russ.)
8. Fokin V.F., Ponomareva N.V. [Technology for the research of cerebral asymmetry]. In: Piradov M.A., Illarionov S.N., Tanashyan M.M. (eds.) *Neurologiya XXI veka. Diagnosticheskiye, lechebnyye i issledovatel'skiye tekhnologii* [Neurology of the XXI Century. Diagnostic, Therapeutic and Research Technologies]. Moscow, 2015; 3: 350–375. (In Russ.)
9. Rafalski V.A., Brunet A. Energy metabolism in adult neural stem cell fate. *Prog Neurobiol* 2011; 93: 182–203. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2010.10.007. PMID: 21056618.
10. Hirvonen J., Virtanen K.A., Nummenmaa L. et al. Effects of insulin on brain glucose metabolism in impaired glucose tolerance. *Diabetes* 2011; 60: 443–447. DOI: 10.2337/db10-0940. PMID: 21270256.
11. Salmina A.B., Yauzina N.A., Kuvacheva N.V. et al. [Insulin and insulin resistance: new marker molecules and target molecules for diagnosing and treating diseases of the central nervous system]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny* 2013; 5: 104–118. (In Russ.)
12. Park C.R. Cognitive effects of insulin in the central nervous system. *Neurosci Biobehav Rev* 2001; 25: 311–323. PMID: 11445137.

Поступила/Received 13.06.2018

Принята в печать/Accepted 31.08.2018

Со списком литературы на русском языке можно ознакомиться на сайте журнала.

Информация об авторах: Фокин Виталий Федорович – д.м.н., проф., г.н.с. лаб. возрастной физиологии мозга Отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Шабалина Алла Анатольевна – к.м.н., зав. лаб. гемореологии, гемостаза и фармакокинетики ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Пonomareva Наталия Васильевна – д.м.н., зав. лаб. возрастной физиологии мозга Отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Medvedev Роман Борисович – к.м.н., н.с. 1-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Lagoda Ольга Викторовна – к.м.н., с.н.с. 1-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Tanashyan Маринэ Мовсесовна – д.м.н., проф., зам. дир. по научной работе, зав. 1-м неврологическим отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия

Information about the authors: Vitaly F. Fokin, D. Sci. (Med.), Prof., principal researcher, Laboratory of age physiology of the brain, Department of brain research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Alla A. Shabalina, PhD (Med.), Head of Laboratory of hemorheology, hemostasis and pharmacokinetics, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Natalia V. Ponomareva, D. Sci. (Med.), Head of Laboratory of age physiology of the brain, Department of brain research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Roman B. Medvedev, PhD (Med.), researcher, 1st Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Olga V. Lagoda, PhD (Med.), senior researcher, 1st Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Marine M. Tanashyan, D. Sci. (Med.), Prof., Deputy director for research, Head of the 1st Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia