



# Цереброметаболическое здоровье

М.М. Танащян, К.В. Антонова

Российский центр неврологии и нейронаук, Москва, Россия

## Аннотация

В статье освещена глобальная проблема поражения нервной системы и церебральных последствий при метаболических расстройствах. Представлена концепция нарушения цереброметаболического здоровья как прогрессивное прогрессирующее мозговой дисфункции. Выделение последовательности изменений на всех этапах определяет важность и таргетность своевременного вмешательства для обеспечения мер профилактики и лечения сосудистых заболеваний головного мозга.

**Ключевые слова:** инсульт; цереброваскулярные заболевания; когнитивные нарушения; ожирение; сахарный диабет; цереброметаболическое здоровье

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешних источников финансирования при проведении исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Адрес для корреспонденции:** 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. Российский центр неврологии и нейронаук. E-mail: kseniya.antonova@mail.ru. Антонова К.В.

**Для цитирования:** Танащян М.М., Антонова К.В. Цереброметаболическое здоровье. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2025;19(2):62–73.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1359>

EDN: <https://elibrary.ru/TJXFNR>

Поступила 07.05.2025 / Принята в печать 16.05.2025 / Опубликовано 30.06.2025

## Cerebrometabolic Health

Marine M. Tanashyan, Ksenia V. Antonova

Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia

## Abstract

The article addresses the global challenge of nervous system damage and cerebral consequences in metabolic disorders. It introduces the concept of impaired cerebral metabolic health as a progressive progression of cerebral dysfunction. Delineating the sequence of changes at all stages underscores the importance of targeted timely interventions to ensure preventive measures and treatment of cerebral vascular diseases.

**Keywords:** stroke; cerebrovascular disease; cognitive impairment; obesity; diabetes mellitus; cerebrometabolic health

**Source of funding.** The study was not supported by any external sources of funding.

**Conflict of interest.** The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**For correspondence:** 80, Volokolamskoye shosse, Moscow, Russia, 125367. Russian Center of Neurology and Neurosciences. E-mail: kseniya.antonova@mail.ru. Ksenia V. Antonova

**For citation:** Tanashyan M.M., Antonova K.V. Cerebrometabolic health. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2025;19(2):62–73

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1359>

EDN: <https://elibrary.ru/TJXFNR>

Received 07.05.2025 / Accepted 16.05.2025 / Published 30.06.2025

## Введение

Сохранение населения, укрепление здоровья и повышение благополучия людей является стратегической национальной целью. Ключевой задачей является рост

ожидаемой продолжительности здоровой и активной жизни населения России. Для достижения важнейших поставленных целей в условиях динамичных изменений современности необходимо оперативно внедрять эффективные меры в сфере здравоохранения. Развитие меди-

цинской науки, создание изделий и платформ нового поколения, биомедицинских и когнитивных технологий необходимы для действий в сфере народосбережения, отвечающих на вызовы сегодняшнего дня.

К приоритетным задачам сохранения здоровья населения относится борьба с глобальным лидером среди причин смерти – болезнями системы кровообращения, в структуре которых имеет большой вес и занимает обособленные позиции цереброваскулярная патология. Сосудистые заболевания головного мозга характеризуются не только высоким уровнем инвалидизации и смертности, но и нейрокогнитивными расстройствами, способными привести к утрате независимости. Когнитивные расстройства и деменция утвердились в качестве приоритета общественного здравоохранения, требующего действий на национальном уровне.

Сосудистые заболевания головного мозга – группа заболеваний, представляющая собой не только важную медицинскую, но и социально-экономическую проблему. Мероприятия по профилактике цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), принимаемые как на популяционном, так и на индивидуальном уровне, должны влиять на основные метаболические факторы риска – индукторы роста сосудистых заболеваний: острых нарушений мозгового кровообращения (НМК), хронических ЦВЗ, церебральной микроангиопатии и сопутствующих им когнитивных расстройств [1–4].

Связь обменных и церебральных расстройств доказана, однако проблема единства широкого спектра патологии мозга, в первую очередь сосудистой, и метаболических нарушений не имела системного решения. Высокая частота заболеваемости и смертности от ЦВЗ, бремя инсульта и когнитивных нарушений (КН) вызывает множество вопросов, ответы на которые до конца не найдены. Разработанная **концепция цереброметаболического здоровья** отражает взаимодействие метаболических факторов риска, сосудистой системы, структурное и функциональное состояние мозга. В условиях нарушения цереброметаболического здоровья, особенно для лиц с неблагоприятными характеристиками образа жизни, существует необходимость в понимании механизмов развития, определении возможностей профилактики и лечения неблагоприятного цереброметаболического статуса в зависимости от этапа развития изменений.

### Континуум цереброметаболических нарушений

Существует ряд факторов или основополагающих причин, влияющих на развитие хронических болезней. Они являются отражением основных движущих сил, приводящих к социальным, экономическим и культурным изменениям, – в первую очередь это глобализация, воздействие которой на здоровье человечества опосредуется изменением гомеостаза. Таким образом, комплекс социально-экономических, демографических и экологических изменений, затрагивающий государства, ложится в основу наблюдаемой проблемы синдемии цереброметаболических расстройств, что непосредственно отражается на качестве и продолжительности жизни.

### Глобальные последствия синдемии церебральных и метаболических расстройств

Результаты эпидемиологических исследований, динамика абсолютных показателей инсульта за прошедшие три десятилетия подчёркивают неуклонно возрастающую важность проблемы цереброметаболического здоровья. По данным Исследования глобального бремени болезней, травм и факторов риска<sup>1</sup>, в 2021 г. инсульт был третьей по частоте причиной смерти – 7,3 млн (95% доверительный интервал (ДИ) 6,6–7,8 случаев; 10,7% (9,8–11,3) от всех смертей) после ишемической болезни сердца и COVID-19 и четвертой по частоте причиной потерянных лет жизни с поправкой на инвалидность (disability-adjusted life-years, DALY): 160,5 млн (147,8–171,6) DALY; 5,6% (5,0–6,1) всех DALY. Существенное увеличение значения DALY было связано с метаболическими факторами. Наибольшую динамику роста среди факторов риска НМК демонстрирует высокий индекс массы тела (ИМТ) – 88,2% (53,4–117,7). Бремя инсульта связано с высоким уровнем глюкозы плазмы натощак – 32,1% (26,7–38,1), рационом питания с большой долей сахаросодержащих напитков – 23,4% (12,7–35,7), низкой физической активностью – 11,3% (1,8–34,9), высоким систолическим артериальным давлением – 6,7% (2,5–11,6), а также средовыми факторами. Инсульт, обусловленный метаболическими рисками, составил 68,8% (57,6–77,5) всех НМК [1]. Указанные факторы риска являются модифицируемыми и потенциально предотвратимыми, что определяет значимость их стратификации и коррекции с целью снижения бремени инсульта.

**Когнитивные нарушения.** В сфере национальных стратегических интересов чётко обозначены задачи снижения бремени возраст-ассоциированных расстройств: предупреждения и лечения КН и сенсорных нарушений, превентивной медицины, здорового и активного долголетия. Основными причинами КН в старшем возрасте являются различные нейродегенеративные заболевания, ЦВЗ и дисметаболические нарушения. Прогнозируется увеличение числа людей с деменцией с 57,4 (50,4–65,1) млн случаев во всём мире в 2019 г. до 152,8 (130,8–175,9) млн в 2050 г. Обнаружены веские доказательства, подтверждающие важность потенциально изменяемых факторов риска деменции. Характеристика распределения и масштабов ожидаемого роста имеет решающее значение для планирования мер противодействия. Спрогнозированная возрастающая распространённость деменции (с 2019 по 2050 г.) обусловлена тремя факторами риска, включёнными в Исследование глобального бремени болезней, травм и факторов риска: высокий ИМТ, высокий уровень глюкозы плазмы натощак и курение. Рост числа людей, живущих с деменцией, подчёркивает необходимость усилий по планированию общественного здравоохранения, включая многогранные подходы и расширение масштабов вмешательств для устранения изменяемых факторов риска [5].

Определение ключевой роли, которую играют метаболические нарушения в церебральной дисфункции, является

<sup>1</sup>Global burden of disease, injuries, and risk factors study.  
URL: <https://www.healthdata.org/research-analysis/about-gbd>

ся базисом для формирования новых подходов к борьбе с нейрокогнитивными расстройствами, ассоциированными с нарушением цереброметаболического здоровья.

**Метаболические заболевания**, такие как сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия (АГ) и ожирение, представляют собой значительные и растущие проблемы для глобальных систем здравоохранения [6, 7]. Патологические основы этих метаболических заболеваний взаимосвязаны и являются основными факторами риска болезней системы кровообращения – главной причины смерти во всём мире [8, 9]. Раскрыто глобальное бремя пяти распространённых метаболических заболеваний [6, 10]: СД 2-го типа (СД2), АГ, гиперхолестеринемии, ожирения и неалкогольной жировой болезни печени [11–13]. При этом метаболические заболевания часто сосуществуют и оказывают на здоровье совокупное воздействие [7, 13]. В 2021 г. среди пяти распространённых метаболических заболеваний наибольшее бремя несла АГ (226 (259–9190) млн DALY), в то время как СД2 (75 (63–90) млн DALY) привнес к гораздо большей инвалидности, чем неалкогольная жировая болезнь печени (3,67 (2,90–4,61) млн). Значение этих метаболических заболеваний возрастает в течение последних трёх десятилетий, причём глобальные последствия СД2 и ожирения преобладают, в то время как влияние бремени АГ и гиперхолестеринемии уменьшается. Несмотря на медицинские и профилактические вмешательства, наблюдается резкий рост числа летальных исходов и смертности, связанных с метаболическими болезнями, что подчёркивает необходимость скоординированных мер [5].

Изменения в рационе и физической активности часто становятся следствием экологических и социальных перемен в результате прогресса в таких секторах, как здравоохранение, сельское хозяйство, транспорт, городское планирование, производство и сбыт продуктов питания, маркетинг и производственные технологии. Увеличение веса и ожирение, обусловленные указанными изменениями, ведут к глобальным нарушениям здоровья общества.

**Ожирение** – пандемия начала XXI в. (39–49% населения мира), ассоциированная с сосудистой патологией головного мозга. Распространённость ожирения утроилась с 1975 г. На настоящее время 30% населения мира имеют ожирение или избыточную массу тела [1]. В целом для России характерны общемировые тренды: среднепопуляционное значение ИМТ составляет 27,6 кг/м<sup>2</sup>, ожирение чаще встречается у женщин, доля людей с ожирением увеличивается с возрастом, возрастает представленность абдоминального ожирения [14]. Согласно результатам скрининга популяции трудоспособного возраста 40–59 лет, проведённого Российским центром неврологии и нейронаук (РЦНН), ожирение отмечено у трети обследованных, что в сумме с избыточным весом достигло 67% наблюдений [15].

Избыточный вес и ожирение связаны с более высокой частотой острого инсульта в целом и ишемического инсульта (ИИ) в частности, как у мужчин, так и у женщин. В обследованной нами группе пациентов с ИИ у 7% не зафиксировано повышения ИМТ, у 40% – избыточная

масса тела (25,0–29,9 кг/м<sup>2</sup>), ожирение – у 53%: у 34% – I степени (ИМТ 30,0–34,9 кг/м<sup>2</sup>), у 13% – II степени (ИМТ 35,0–39,9 кг/м<sup>2</sup>) и у 6% – III степени (ИМТ ≥ 40 кг/м<sup>2</sup>); значения ИМТ у больных с ИИ на фоне СД2 составили 32,7 (29–36) кг/м<sup>2</sup>, у больных без СД2 – 29 (27–31) кг/м<sup>2</sup>.

Кроме того, избыточный вес и ожирение ассоциированы с повышенным риском геморрагического инсульта у мужчин [16]. Распространённость ожирения у пациентов с НМК составляет 18–50% [17, 18]. Отмечено, что у пациентов с ожирением, которые пережили первый инсульт, наблюдаются меньшие показатели долгосрочной смертности после инсульта – «парадокс ожирения» [19, 20]. Однако эффект парадокса ожирения в исходах НМК может различаться в зависимости от патогенетического подтипа ИИ [21]. Парадокс наблюдался при использовании ИМТ в качестве критерия и не отмечен при использовании таких индексов, как соотношение окружности талии и окружности бёдер и доля жира в организме [22], что подчёркивает важность учёта фенотипа ожирения в прогнозе инсульта.

Избыточная жировая ткань (как в целом, так и висцеральная) связана со снижением когнитивных показателей после поправки на сердечно-сосудистые факторы риска, уровень образования и сосудистое поражение головного мозга [23]. При оценке влияния жировой ткани на микроангиопатию по результатам кросс-секционного исследования более 6000 добровольцев отмечено, что как таковое повышение ИМТ не связано с более высокой нагрузкой церебральной микроангиопатии; однако ассоциированные показатели метаболического неблагополучия (в особенности повышенное АД и гипергликемия) являются важными факторами риска микроангиопатии [24], что подтверждает важность комплексного подхода к проблеме цереброметаболического здоровья.

Именно абдоминальное ожирение, ассоциированное с метаболическими альтерациями, повышает риск ЦВЗ. Результаты современных исследований позволяют характеризовать ИМТ как недостаточно эффективный в определении риска развития коморбидных заболеваний, в том числе сосудистой патологии головного мозга. Предлагаются ряд альтернативных подходов к оценке жировой массы тела пациента [25]. Пагубные последствия абдоминального ожирения связаны с дисфункцией висцеральной жировой ткани, которая, в свою очередь, коррелирует с такими факторами риска сосудистых заболеваний, как инсулинорезистентность, системное воспаление, дислипидемия, АГ [18].

Проведённое собственное исследование с использованием биоимпедансного анализа выявило, что пациенты с ЦВЗ по составу тела отличаются от лиц без сосудистой патологии мозга. У больных с сосудистой патологией мозга в ходе как антропометрических измерений, так и инструментальных исследований обнаружено увеличение числа маркеров висцерального перераспределения жира. Отмечено увеличение площади абдоминального жира (163,4 ± 63,5 против 136,34 ± 53,4 см<sup>2</sup>;  $p = 0,039$ ); окружности талии (106,7 ± 18,0 vs 98,2 ± 13,3 см;  $p = 0,017$ ); соотношения окружности талии к окружности бёдер (1,02 ±

0,1 vs 0,95 ± 0,08;  $p < 0,001$ ), отражающих абдоминальное ожирение при отсутствии значимых различий при оценке по ИМТ. Висцеральное перераспределение жировой массы, способствующее развитию метаболических нарушений, сочеталось с большей представленностью АГ, СД2 и измененный липидного спектра крови у пациентов с ЦВЗ [26].

Увеличение представленности метаболических расстройств повышает вероятность НМК. Метаанализ 87 исследований показал повышенный риск инсульта (OR = 2,27 (1,80–2,85)) [27] и рецидива инсульта (OR = 1,46 (1,07–1,97);  $p = 0,02$ ) [28]. Люди с 3 и более компонентами метаболического синдрома имеют повышенный риск инсульта в целом (OR = 1,29 (1,09–1,52)), а также повышенный риск развития ИИ (OR = 1,31, (1,05–1,63)) [29]. Отмечен и риск прогрессирования КН – от лёгких до деменции [30].

Многолетний цикл собственных работ по изучению особенностей клинической симптоматики как острых, так и хронических форм сосудистой патологии мозга при различных проявлениях метаболического синдрома выявил их большую и акцентированную выраженность. Более того, отмечены не только более глубокие нарушения неврологических функций, но и недостаточное их восстановление с худшими результатами в виде чувствительных и речевых расстройств, что может сказаться на реабилитационном потенциале больных [31–38].

**Сахарный диабет** – серьёзная проблема мирового здравоохранения вследствие эпидемических темпов прироста распространённости и глобального медико-социального ущерба, обусловленного тяжестью диабетических осложнений, риском инвалидизации и преждевременной смерти пациентов [39]. Согласно данным Международной диабетической федерации<sup>2</sup>, СД является одной из самых быстрорастущих глобальных чрезвычайных ситуаций в области здравоохранения XXI в. В 2024 г. количество пациентов с СД в возрасте 20–79 лет в мире достигло 588,7 млн, что опередило ранее прогнозируемые темпы прироста, а к 2050 г. ожидается почти двукратное увеличение – до 852,5 млн человек (на 45%). По данным государственной статистики, в России увеличение числа пациентов с СД за 2009–2023 гг. достигло 74,5% [40]. Анализ клинко-эпидемиологического мониторинга СД на территории России показал, что целевой показатель гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c} < 7\%$ ) достигается лишь у 42% пациентов с СД2, а эффективный контроль АД – у 60% [41].

Многочисленные широкомасштабные эпидемиологические исследования показали, что СД выступает важным и независимым фактором риска развития инсульта [42]. Многомерная модель «палитры» рассматривает СД как сумму влияния нескольких факторов и выделяет субкатегории СД. В рамках выделения кластеров риск болезней системы кровообращения и инсульта ассоциирован с мягким, связанным с возрастом диабетом [45]. Стратификация неоднородной группы больных СД может быть использована для выделения когорты наибольшего риска, требующей дополнительных мониторинговых ме-

роприятий и лекарственных интервенций с целью профилактики НМК.

Среди пациентов с ИИ больные с СД составляют от 33%. Эти пациенты несколько моложе и имеют больше сопутствующих заболеваний [44, 45]. Даже при контроле всех факторов риск инсульта у больных СД увеличивается на 22% в возрасте до 55 лет; увеличение числа факторов риска вне целевого диапазона повышает вероятность инсульта, максимально у лиц моложе 55 лет – в 6,23 раза. Наиболее значимыми предикторами инсульта являются повышенный уровень гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) и систолического артериального давления, большая длительность СД, низкая физическая активность и фибрилляция предсердий. Повышение уровня  $HbA_{1c}$  – наиболее сильный предиктор инсульта [46]. Частота постинсультных КН у больных с СД2 повышается в 5,8 раза (OR = 5,83 (2,07–16,41)) [47]. Отмечается повышение вероятности развития повторного НМК на фоне сопутствующего СД (OR = 1,50 (1,36–1,65)) [48]. Вероятность повторных событий одинаково высока для предиабета и СД, что указывает на вовлечение в сосудистые процессы уже на ранних стадиях нарушения обмена углеводов [49].

Наличие СД оказывает влияние не только на риск, но и на течение и исход НМК. В ходе работ, проведённых в РЦНН, у лиц с СД по сравнению с пациентами без СД подтверждены значимо худшие результаты госпитального периода инсульта (оценки по шкале инсульта Национального института здоровья – 6 (4–10) vs 4 (1–8);  $p = 0,03$ ; чаще отмечены отсутствие улучшения и нарастание неврологического дефицита (21,6 vs 7%;  $p = 0,02$ ) и незначительное улучшение (13,7 vs 4,7%;  $p = 0,004$ ). Результат восстановления функциональной независимости был также хуже при наличии СД2 (по модифицированной шкале Ренкина – 3 (1–4) vs 2 (0–3) балла;  $p = 0,02$ ), а доля пациентов, достигших результата 0–2 баллов, на фоне СД2 была меньше (46 vs 72%), что подчёркивает социальную значимость метаболической коморбидности в проблеме НМК [34, 50].

Согласно нашим данным, развитие острых НМК у больных СД2 сопровождается гипергликемией (9,1 (7,1–12,0) ммоль/л), повышением уровня  $HbA_{1c}$  (7,8 (6,8–9,6)%), причём значения 8% и более выявлены у 34% пациентов, что свидетельствует о роли неудовлетворительного гликемического контроля в генезе сосудистой патологии мозга и подтверждает значимость и важность его коррекции в превентивных целях [51].

Продемонстрировано негативное влияние не только гипер-, но и гипогликемии, накопления конечных продуктов гликирования (КПГ) на прогноз и восстановление больных с НМК. Показано, что такие параметры, как длительность заболевания СД, уровень  $HbA_{1c}$  и гликемии статистически значимы для формирования большей инвалидизации. Вероятность неблагоприятного исхода НМК ( $mRs \leq 3$ ) увеличивалась при значениях  $HbA_{1c} \geq 7$ , что подтверждает целесообразность достижения целей гликемического контроля. Разработан алгоритм оценки углеводного обмена и формирования прогноза у больных в острейшем периоде инсульта [32, 50].

<sup>2</sup> IDF Diabetes Atlas 2025. URL: <https://diabetesatlas.org/resources/idf-diabetes-atlas-2025/>

Метаболические расстройства оказывают влияние на КН. Выделяют группы факторов риска КН при СД, в том числе генетические:

- классические (старший возраст, низкий уровень образования, депрессия, малоподвижный образ жизни, курение, семейный анамнез);
- ассоциированные с диабетом (гипо- и гипергликемия, гиперинсулинемия, ретинопатия, нефропатия, большая длительность СД);
- сосудистые (АГ, дислипидемия, НМК, ишемическая болезнь сердца, атеросклеротическое заболевание нижних конечностей);
- генетические (аллель E4 ApoE, генотипа гаптоглобина-1-1 и генотип рецептора конечных продуктов гликирования Gly/Ser) [52].

Проведённое нами исследование обнаружило паттерн изменений при сосудистой патологии мозга и СД2, который проявляется одновременным нарушением углеводного обмена и нейрокогнитивной дисфункцией, сопровождающейся нейрофизиологическими и нейровизуализационными изменениями. Подобная коморбидность характеризуется не только расстройствами памяти и внимания, но и значительным нарушением управляющих функций мозга, а регуляторная недостаточность проявляется в первую очередь инертностью психических процессов, расстройствами эмоционально-волевой сферы. Качество гликемического контроля оказывает влияние на результаты оценки когнитивных функций. Обнаружена не только взаимосвязь клинических, нейрофизиологических и метаболических характеристик, но и возможность диагностики субклинических проявлений нарушения функциональной активности ЦНС у больных хроническими сосудистыми заболеваниями головного мозга на фоне СД. Особую значимость раннему выявлению и терапии КН у данной категории больных придаёт тот факт, что СД, как никакое другое заболевание, требует от пациента активного участия в контроле и лечении [53].

Вопросы приверженности лечению важны для достижения клинического результата, особенно у пациентов, страдающих хроническими заболеваниями. Пациенты с цереброметаболическими проблемами продемонстрировали неполную или малую приверженность в разных аспектах терапевтического воздействия. Так, отмечена низкая приверженность терапии у 10,3% больных без СД и у 34,4% при наличии СД2 ( $p = 0,001$ ). Параметры ожирения, определяемые не только по ИМТ, но и по окружности талии, имели значимую обратную связь с приверженностью модификации образа жизни и общей приверженностью лечению. Согласно разработанной модели определения низкого комплаенса, при одновременном наличии СД2 и АГ следует ожидать снижение приверженности медицинскому сопровождению более чем у 20% пациентов. Обнаружена мультифакториальная взаимосвязь аспектов приверженности лечению с клиническим течением сосудистого заболевания, наличием маркеров риска метаболических девиаций, приводящая к формированию «порочного круга»: неудовлетворительный метаболический контроль → ЦВЗ → КН → низкая приверженность [54].

В аспекте возраст-зависимой патологии головного мозга следует подчеркнуть, что СД является моделью ускоренного церебрального старения, что ещё больше повышает риск развития связанных с возрастом дегенеративных и сосудистых заболеваний нервной системы. Одним из суррогатных биомаркеров старения может служить разница в возрасте белого вещества головного мозга, которая представляет собой дельту между результатом инструментальной оценки возраста белого вещества (на основе диффузионно-взвешенных МРТ-изображений) и хронологическим возрастом. Среди всех факторов риска наиболее сильно связан с увеличением такой разницы СД2 (1,39 года;  $p < 0,001$ ), за которым следуют АГ и курение. Наличие СД2 может ассоциироваться с диффузной атрофией головного мозга, а также изменением функциональной коннективности и снижением перфузии головного мозга.

**Атеросклероз церебральных артерий** является ведущим процессом в спектре подтипов сосудистой патологии мозга. Результаты серии исследований, проведённых в РЦНН, подтвердили большую частоту прогрессирования атеросклероза церебральных сосудов при наличии СД2. Так, ультразвуковая оценка брахиоцефальных артерий обнаружила, что распространённость процесса с вовлечением различных бассейнов выражена больше у пациентов с комбинированными цереброметаболическими нарушениями [35]. Прогрессирование атеросклероза в системе внутренней сонной артерии сопряжено также с выраженными изменениями биомаркеров воспалительной реакции сосудистой стенки и неангиогенеза – липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A2 (Lp-PLA2), фактора некроза опухоли- $\alpha$  и фактора роста эндотелия сосудов, более высокими значениями гликемии. В свою очередь, прогрессирование атеросклеротического поражения каротидной системы в 50% случаев сопровождалось появлением новой или ухудшением имеющейся неврологической симптоматики [36].

При метаболических расстройствах регистрируется агрессивный атеросклеротический процесс, что отражается в превалирующей частоте атеротромботических подтипов НМК и выявлении стенозов церебральных артерий высокой градации. Одновременная оценка состояния углеводного и липидного обмена с вычислением индекса «триглицериды–глюкоза» у больных с острыми и хроническими формами НМК позволила не только выявить низкую чувствительность к инсулину у этой категории больных, но и показала значимость глюкозотоксичности в формировании гемодинамически значимых стенозов, развитии и прогнозе ЦВЗ [35, 37, 50]. В проспективном исследовании у больных сосудистыми заболеваниями мозга с проведением фокусированного анализа случаев со стенозом более 50% одной из внутренних сонных артерий обнаружено, что наличие метаболического синдрома чаще ассоциировалось с развитием стенозов высокой степени (70–99%). У больных с СД2 и симптомными стенозами в 87,5% случаев отмечалось наличие стенозов высокой степени. По ультразвуковым характеристикам у пациентов, коморбидных по СД2, преобладали гиперэхогенные атеросклеротические бляшки, в том числе с участками кальциноза.

Цикл исследований по церебральному атеросклерозу позволил предложить модель биомаркерной оценки атерогенного потенциала у пациентов с ишемическими НМК и коморбидным СД2, включающую маркеры липидного спектра, дисфункции эндотелия, воспаления, гемостазиологические параметры и адипокины. К проатерогенным показателям отнесены уровни высокочувствительной гиператерогенной малой плотной субъединицы липопротеинов низкой плотности, общего холестерина, ингибитора активатора плазминогена 1-го типа,  $\text{NO}_2^-$ ,  $\text{NO}_3^-$ , эндотелина-1, моноцитарного хемоаттрактантного белка-1, фактора роста эндотелия сосудов А, тромбоцитарного фактора роста ВВ, фактора некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкина (ИЛ)-1 $\beta$ , С-реактивного белка, ИЛ-6. Категорию антиатерогенных факторов составили липопротеин (а), липопротеины высокой плотности, NO, тканевый активатор плазминогена, адипонектин. Эта технология определения прогрессирования церебрального атеросклероза на основе изучения биомаркеров атерогенеза используется для оптимизации диагностических подходов и тактики терапии пациентов с цереброметаболическими нарушениями [55, 56]. Продолжается поиск новых биомаркеров в условиях эпидемического роста метаболических болезней, который направлен на стратификацию больных высокого риска и имеет клинический потенциал.

Важным подтверждением неблагоприятного влияния сопутствующих метаболических факторов на течение и прогрессирование церебрального атеросклероза явились морфологические исследования биоптатов атеросклеротических бляшек, изъятых во время профилактической каротидной эндартерэктомии. При морфологическом исследовании чаще выявляются критический атеросклероз, активное течение атеросклероза, преобладание больших очагов атероматоза и количества липофагов в составе атеросклеротической бляшки, явления очагового фиброза с кальцинозом в средней оболочке артерий [57].

### Механизмы развития цереброметаболических расстройств

Одновременный эпидемический рост распространённости метаболических нарушений, заболеваемости ожирением и СД неизбежно негативно влияют на результат усилий мирового сообщества по борьбе с сосудистой патологией мозга.

Современные знания позволяют рассматривать мозг как многофункциональный эндокринный орган, который осуществляет регуляцию нервных и эндокринных процессов, обеспечивая развитие и координацию систем организма. Ожирение представляет собой комплекс первично адаптивных, а по мере прогрессирования болезни – патологических изменений, запускаемых нарушением каскада сигналов в условиях избыточной энергетической ценности поступающей пищи. Важная роль отводится инсулину. Церебральный инсулиновый сигналинг участвует в сложном межорганном перекрёстном взаимодействии, организуя распределение питательных веществ путём регуляции аппетита, липолиза, секреции и поглощения триглицеридов, метаболизма аминокислот, термогенеза и выработки глюкозы в печени. В конечном итоге это за-

щищает организм от эктопического отложения липидов, липотоксичности и гипергликемии [58–60].

Профилактика гипогликемии является ключом к выживанию. Резистентность мозга к инсулину можно понимать как физиологическую адаптацию для поддержания эугликемии путём увеличения липолиза и увеличения выработки глюкозы печенью – процесса, критически важного для выживания в условиях дефицита питательных веществ. Переедание быстро вызывает резистентность мозга к инсулину, которая выступает в качестве ключевого актора метаболических заболеваний и СД2 [60].

Инсулинорезистентность, хроническая гипергликемия и дислипидемия запускают каскад изменений, включая образование атерогенных липопротеинов низкой плотности, КПГ и активацию провоспалительных сигналов, которые воздействуют на артериальную стенку, провоцируя и потенцируя атеросклеротическое поражение. Многочисленные компоненты, характеризующие метаболическое нездоровье, приводят к широкому спектру последствий, включая нарушение гематоэнцефалического барьера, нейровоспаление, сосудистую патологию, нейродегенерацию и КН [61, 62]. Повреждение мозга ассоциировано с процессом воспаления, в том числе в рамках метавоспаления – хронического системного нарушения, вызванного ожирением. Этот путь является основным патофизиологическим механизмом, ведущим к возникновению, прогрессированию и тромботическим осложнениям атеросклероза и сосудистых расстройств [63]. При метавоспалении внешние или эндогенные факторы могут действовать, стимулируя мембранные или цитоплазматические рецепторы моноцитов, макрофагов, нейтрофилов или дендритных клеток. Они могут вызывать олигомеризацию инфламмасом и активировать макромолекулу NLRP3 [64]. ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-18, генерируемые активацией NLRP3-каспазы, входят в петлю самоусиления и также вызывают генерацию ИЛ-6 макрофагами. ИЛ-6 стимулирует гепатоциты к выработке С-реактивного белка, фибриногена и ингибитора активатора плазминогена, высвобождая их системно и опосредуя склонность к тромбозу. ИЛ-6 напрямую потенцирует другой протромботический путь, опосредованный мембранным рецептором JAK1/TYK2, что приводит к тромбоцитозу и прокоагулянтным изменениям [65].

Основная нагрузка функционирования системы гемостаза приходится на микрососудистое русло, в том числе в сосудах головного мозга. Важная роль протромботических изменений в развитии сосудистой патологии мозга продемонстрирована в фундаментальных работах РЦНН [66–71]. На фоне сопутствующего метаболического синдрома у больных с острыми и хроническими НМК отмечаются значимые нарушения в тромбоцитарном и плазменном звеньях гемостаза, изменения микрореологических характеристик крови как исходно, так и в динамике заболевания, повышенные значения вязкости крови, фибриногена, гематокрита, агрегационной активности тромбоцитов и ухудшение деформируемости эритроцитов [31, 72].

Важный вклад в вышеуказанные изменения гемореологии и гемостаза вносит гипергликемия [73, 74]. Повыше-

ние образования КПГ сопровождается активацией тромбитарного звена гемостаза, угнетением фибринолиза и способствует формированию протромбогенного потенциала крови. Уровни КПГ ассоциированы с агрегацией тромбоцитов с АДФ ( $r = 0,418$ ) и отрицательно связаны с фибринолитической активностью ( $r = -0,427$ ) и индексом фибринолиза ( $r = -0,360$ ) [73].

Нами подтверждена значимость избыточного интраабдоминального отложения жира, которая патогенетически связана с метавоспалением, в формировании изменений системы гемореологии и гемостаза у больных с сосудистой патологией мозга. Увеличение объёма висцерального жира не только оказывает негативное влияние на метаболические показатели, но и сопровождается протромбогенными изменениями крови. Площадь висцерального жира взаимосвязана с уровнем фибриногена ( $r = 0,830$ ), фактора фон Виллебранда ( $r = 0,250$ ), фактора свёртывания крови VIII ( $r = 0,321$ ), агрегацией тромбоцитов под влиянием адреналина ( $r = 0,780$ ), протеина S ( $r = 0,532$ ); отмечена обратная взаимосвязь с уровнем тканевого активатора плазминогена ( $r = -0,370$ ) и соотношением тканевый активатор плазминогена/ингибитор тканевого активатора плазминогена ( $r = -0,3$ ). Полученные данные об изменениях в системе гемореологии и гемостаза при ЦВЗ во взаимосвязи с изменениями состава тела свидетельствуют о значении абдоминального ожирения в формировании протромботических и прокоагулянтных изменений у больных с ЦВЗ [26]. Обнаруженные взаимосвязи между параметрами гемостаза и характеристиками жировой ткани раскрывают механизмы реализации факторов риска в развитии сосудистой патологии головного мозга.

### **Функциональные и структурные церебральные нарушения в условиях метаболической нагрузки**

В условиях, когда повреждающие стимулы являются хроническими, как это происходит при ожирении, метаболическом синдроме и СД2, наблюдается персистирующий репаративный процесс с ремоделированием. Мозг подвергается астроглиозу [61]. Метаболическое нейровоспаление – хроническое асептическое воспаление, характеризующееся системными изменениями, связанными с повышением уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-18), активацией микроглии, а также изменением регуляции образования инфламасомы NLRP3 [75]. Гипоталамическое нейровоспаление, вызывающее глиоз и нейрональную смерть [75], может быть основано в том числе на эффектах лептина и инсулина, а также факторов, которые могут действовать через систему проопиомеланокортина [76]. В свою очередь, гипоталамическое нейровоспаление модулирует контроль над чувством сытости, тем самым способствуя развитию ожирения [77], формируя замкнутый круг церебральных и метаболических нарушений. При длительно текущем нейровоспалении нарушаются существующие защитные барьеры, что приводит к развитию нейродегенеративных изменений. Люди с ожирением подвержены большому риску КН, сосудистой деменции, болезни Альцгеймера, а также болезней Паркинсона и Гентингтона [78].

Результаты проведённых в РЦНН исследований свидетельствуют о негативном влиянии хронической гипергликемии на состояние белого вещества полушарий большого мозга, что реализуется через механизмы непосредственного повреждения вещества мозга и сосудов микроциркуляторного русла [79]. Определён вклад инсулинорезистентности и глюкозолипотоксичности в клиническую манифестацию структурных изменений головного мозга при хронических НМК и сформировано представление о неблагоприятном цереброметаболическом статусе, который включает клинические, нейровизуализационные и лабораторные характеристики пациентов.

### **Цереброметаболическое здоровье**

В ходе комплекса исследований, основанных суммарно на более чем 5500 наблюдений пациентов с сосудистой патологией мозга, были подробно изучены её различные аспекты в контексте метаболических нарушений. Обнаружены и изучены взаимосвязи ожирения, СД2, метаболического синдрома с церебральным макро- и микрососудистым повреждением, протромботическими изменениями, клиническим течением и прогнозом острых и хронических НМК, определён комплекс биомаркеров сосудистого и церебрального повреждения. Анализ состояния нейронауки и результатов собственных исследований позволил синтезировать единый концептуальный подход к проблеме цереброметаболического здоровья.

Концепция **цереброметаболического здоровья** ключевым положением определяет центральную роль **головного мозга** в управлении обменными процессами, а также наличие механизмов регуляции деятельности церебральных структур со стороны метаболически активных систем организма с помощью вегетативных и гуморальных сигналов. Функционирование головного мозга неразрывно сопряжено с метаболизмом, сигнальные пути, связанные с поступлением и аккумуляцией энергетических субстратов, оказывают воздействие на нервную и сосудистую системы, а механизмы возникновения метаболических и неврологических расстройств тесно переплетены.

При цереброметаболических расстройствах развитие и прогрессирование поражений головного мозга связано с вовлечением сосудов различного диаметра, изменениями системы гемореологии и гемостаза, мета- и нейровоспалением, нейродегенерацией, которые ассоциированы с избыточным адипогенезом, дислипидемией, дисгликемией и нарушением проницаемости гематоэнцефалического и гематоневрального барьеров, что результирует развитием ЦВЗ, церебральной микроангиопатии и КН с возможным вовлечением периферической нервной системы.

Сформировано представление о двунаправленной связи между церебральными и метаболическими нарушениями. Таким образом, вместо того, чтобы рассматривать сосудистую патологию мозга и метаболические заболевания как отдельные процессы, необходимо оценивать их взаимовлияние в рамках единой парадигмы. Разра-

ботка методов предотвращения и лечения сосудистой патологии мозга в современных условиях требует новой стратегической концепции сохранения цереброметаболического здоровья, в контексте которой рассматривается ассоциация метаболических нарушений и сосудистых заболеваний мозга. Значимость последствий нарушения цереброметаболического здоровья для медицины и общества требует комплексных стратегий как массовой, так и персонализированной профилактики на различных этапах жизни человека.

Понятие «нарушения цереброметаболического здоровья» определяет взаимодействие комплекса метаболических факторов риска, функциональных и органических изменений церебрального макро- и микрососудистого русла и структур головного мозга, что оказывает влияние на заболеваемость острыми и хроническими НМК и КН, определяет худшие исходы и смертность. Имплементация термина отражает прочную взаимосвязь механизмов развития метаболических и церебральных расстройств и служит корректировке как популяционных, так и пациент-ориентированных стратегий лечения заболеваний головного мозга, мер первичной и вторичной профилактики.

Расстройство цереброметаболического здоровья – прогрессирующее нарушение деятельности центральной нервной системы, инициируемое неблагоприятным средовым воздействием в условиях генетической предрасположенности, избыточного поступления энергетических субстратов и нарушения центральной регуляции энергетического баланса, что приводит к избыточному отложению жировой ткани с усилением системной и церебральной инсулинорезистентности, развитием нейровоспаления, а также окислительного стресса. Синергическое повреждающее воздействие метаболических факторов риска (АГ, дислипидемии и гипергликемии) имеет единый вектор и реализуется в поражении церебральных артерий разного диаметра совокупно с увеличением потенциала тромбообразования. Прогрессирование процесса приводит к развитию острых и хронических НМК, церебральной микроангиопатии, нейрокогнитивных расстройств и, в конечном

счёте, инвалидизации и/или гибели пациента. Концепция этапности нарушений цереброметаболического здоровья отражает стадийность патофизиологического процесса, прогрессивное прогрессирующее расстройство, приводящее к церебральной дисфункции, определяет важность и таргетность вмешательства на всех этапах для обеспечения мер профилактики и лечения сосудистых заболеваний головного мозга (рис. 1, табл. 1).

Понятие цереброметаболического здоровья служит целям формирования общей картины многообразия обменно-метаболических процессов, ассоциированных с патологией нервной системы. В первую очередь это ЦВЗ ввиду большей распространённости и тяжести последствий. Вместе с тем методологические преимущества подобного подхода – интегративный подход, мультидисциплинарность, диверсификация мер профилактики, этапность диагностики и персонализация терапии – не могут не затронуть и другие социально значимые расстройства (нейродегенеративные, демиелинизирующие, аутоиммунные и др.) нервной системы.

### Заключение

Синдrome ожирения и СД лежит в основе прогрессирующего роста ЦВЗ, оказывая воздействие на основные механизмы патогенеза сосудистой патологии мозга. Отсутствием значимого успеха в профилактике спектра ЦВЗ на фоне агрессивного роста распространённости метаболических нарушений требует пересмотра подходов к проблеме на национальном уровне. Как стратегии высокого риска, так и общепопуляционные стратегии профилактической медицины должны дополнять друг друга [80].

Перспективные направления изучения проблемы сохранения цереброметаболического здоровья:

- профилактика ЦВЗ у лиц с нарушениями углеводного, липидного обмена и гемостаза;
- мультисистемные взаимосвязи цереброметаболических расстройств и других эндокринных органов: эффекты оральных контрацептивов и менопаузальной гормональной терапии в развитии инсульта, гипогонадизма,



Рис. 1. Последовательность развития цереброметаболических нарушений.

Таблица 1. Стадии цереброметаболических нарушений

Стадия	Описание	Характеристика
Стадия 0	Нет метаболических расстройств и клинических проявлений ЦВЗ	Отсутствие факторов риска: <ul style="list-style-type: none"> <li>• нормальная окружность талии (с учётом расы, пола);</li> <li>• ИМТ &lt; 25 кг/м<sup>2</sup>;</li> <li>• отсутствие нарушений углеводного обмена (отсутствие СД или предиабета);</li> <li>• отсутствие дислипидемии;</li> <li>• отсутствие АГ</li> </ul>
Стадия 1	Стадия факторов риска ЦВЗ	Стадия метаболически нездорового ожирения — ожирение + факторы риска: <ul style="list-style-type: none"> <li>• абдоминальное ожирение: окружность талии ≥ 88/102 см у женщин/мужчин (для азиатов ≥ 80/90 см у женщин/мужчин) плюс 2 или более критерия: <ul style="list-style-type: none"> <li>- АГ;</li> <li>- инсулинорезистентность;</li> <li>- гиперхолестеринемия;</li> <li>- гипертриглицеридемия;</li> <li>- гипергликемия: СД или предиабет (нарушенная гликемия натощак/нарушенная толерантность к глюкозе)</li> </ul> </li> </ul>
Стадия 2	Стадия макро- и микроангиопатии	Атеросклероз брахиоцефальных артерий, интракраниальный атеросклероз, церебральная микроангиопатия, изменения системы гемореологии и гемостаза
Стадия 3	Манифестное ЦВЗ	Острые НМК, хронические ЦВЗ, КН

заболевания щитовидной железы, изменения регуляции оси гипоталамус–гипофиз–надпочечники и др.);

- поиск мер, направленных на сохранение когнитивного здоровья (исследования инновационных препаратов с предполагаемым метаболическим и нейропротективным вектором влияния).

Пути преодоления объективной сложности проблемы цереброметаболических нарушений:

- разработка алгоритмов мультидисциплинарного взаимодействия в борьбе за сохранение цереброметаболического здоровья в российской популяции;

- поиск инновационных подходов к церебропротекции с учётом знаний в области метаболизма мозга, в том числе с помощью искусственного интеллекта, нейромодуляции и других инновационных технологий.

Проблема сохранения цереброметаболического здоровья и полноценной жизни членов общества приобретает популяционный характер, что детерминирует необходимость интеграции в стратегии популяционных и персонализированных мер предотвращения и лечения заболеваний головного мозга.

## Список источников | References

1. GBD 2021 Stroke Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Neurol.* 2024;23(10):973–1003. doi: 10.1016/S1474-4422(24)00369-7
2. GBD 2016 Dementia Collaborators. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019;18(1):88–106. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30403-4
3. Li X, Feng X, Sun X, Hou N, et al. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2019. *Front Aging Neurosci.* 2022;14:937486. doi: 10.3389/fnagi.2022.937486
4. Zhang H, Zhou XD, Shapiro MD, et al. Global burden of metabolic diseases, 1990-2021. *Metabolism.* 2024;160:155999. doi: 10.1016/j.metabol.2024.155999
5. GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health.* 2022;7(2):e105–e125. doi: 10.1016/S2468-2667(21)00249-8
6. Chew NWS, Ng CH, Tan DJH, et al. The global burden of metabolic disease: Data from 2000 to 2019. *Cell Metab.* 2023;35(3):414.e3–428.e3. doi: 10.1016/j.cmet.2023.02.003
7. Chong B, Kong G, Shankar K, et al. The global syndemic of metabolic diseases in the young adult population: a consortium of trends and projections from the Global Burden of Disease 2000–2019. *Metabolism.* 2023;141:155402. doi: 10.1016/j.metabol.2023
8. Jin Y, Liang J, Hong C, et al. Cardiometabolic multimorbidity, lifestyle behaviours, and cognitive function: a multicohort study. *Lancet Healthy Longev.* 2023;4(6):e265–e273. doi: 10.1016/S2666-7568(23)00054-5
9. GBD 2021 Risk Factors Collaborators. Global burden and strength of evidence for 88 risk factors in 204 countries and 811 subnational locations, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet.* 2024; 403(10440):2162–2203. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00933-4
10. Swinburn BA, Kraak VI, Allender S, et al. The global syndemic of obesity, undernutrition, and climate change: the Lancet Commission report. *Lancet.* 2019;393(10173):791–846. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32822-8
11. GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet.* 2023;402(10397):203–234. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01301-6
12. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation.* 2016; 134(6):441–450. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912
13. Cariou B, Byrne CD, Loomba R, Sanyal AJ. Nonalcoholic fatty liver disease as a metabolic disease in humans: A literature review. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23(5):1069–1083. doi: 10.1111/dom.14322

14. Алфёрова В.И., Мустафина С.В. Распространенность ожирения во взрослой популяции Российской Федерации (обзор литературы). *Ожирение и метаболизм*. 2022;19(1):96–105. Alferova VI, Mustafina SV. The prevalence of obesity in the adult population of the Russian Federation (literature review). *Obesity and metabolism*. 2022;19(1):96–105. doi: 10.14341/omet12809
15. Гнедовская Е.В., Кравченко М.А., Прокопович М.Е. и др. Распространенность факторов риска цереброваскулярных заболеваний у жителей мегаполиса в возрасте 40–59 лет (клинико-эпидемиологическое исследование). *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2016;10(4):11–19. Gnedovskaya EV, Kravchenko MA, Prokopovich ME, et al. Prevalence of the risk factors of cerebrovascular disorders in the capital city residents aged 40–59: a clinical and epidemiological study. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2016;10(4):11–19. doi: 10.17816/psaic13
16. Shiozawa M, Kaneko H, Itoh H, et al. Association of body mass index with ischemic and hemorrhagic stroke. *Nutrients*. 2021;13(7):2343. doi: 10.3390/nu13072343
17. Marini S, Merino J, Montgomery BE, et al. Mendelian randomization study of obesity and cerebrovascular disease. *Ann Neurol*. 2020. 87(4):516–524. doi: 10.1002/ana.25686
18. Letra L, Sena C. Cerebrovascular disease: consequences of obesity-induced endothelial dysfunction. *Adv Neurobiol*. 2017;19:163–189. doi: 10.1007/978-3-319-63260-5\_7
19. Huang K, Liu F, Han X, et al. Association of BMI with total mortality and recurrent stroke among stroke patients: A meta-analysis of cohort studies. *Atherosclerosis*. 2016;253:94–101. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.042
20. Wang Z, Wang J, Wang J, et al. The obesity paradox in intracerebral hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1255538. doi: 10.3389/fendo.2023.1255538
21. Lee SH, Jung JM, Park MH. Obesity paradox and stroke outcomes according to stroke subtype: a propensity score-matched analysis. *Int J Obes (Lond)*. 2023;47(8):669–676. doi: 10.1038/s41366-023-01318-0
22. Padwal R, Leslie WD, Lix LM, Majumdar SR. Relationship among body fat percentage, body mass index, and all-cause mortality: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2016;164(8):532–541. doi: 10.7326/M15-1181
23. Anand SS, Friedrich MG, Lee DS, et al. Evaluation of adiposity and cognitive function in adults. *JAMA Netw Open*. 2022;5(2):e2146324. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.46324
24. Ishida A, Nakanishi R, Miyagi T, et al. Association of obesity and metabolic health status with cerebral small-vessel disease in stroke-free individuals. *J Atheroscler Thromb*. 2025;32. doi: 10.5551/jat.65649
25. Hebebrand J, Holm JC, Woodward E, et al. A proposal of the European Association for the Study of Obesity to improve the ICD-11 diagnostic criteria for obesity based on the three dimensions etiology, degree of adiposity and health risk. *Obes Facts*. 2017;10(4):284–307. doi: 10.1159/000479208
26. Танашян М.М., Антонова К.В., Лагода О.В. и др. Ожирение и протромботическое состояние крови у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2023;(3):53–62. Tanashyan MM, Antonova KV, Lagoda OV, et al. Obesity and prothrombotic state in patients with cerebrovascular diseases. *Thrombosis, Hemostasis and Rheology*. 2023;(3):53–62. doi: 10.25555/THR.2023.3.1069
27. Mottillo S, Filion KB, Genest J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(14):1113–1132. doi: 10.1016/j.jacc.2010.05.034
28. Zhang F, Liu L, Zhang C, Ji S, Mei Z, Li T. Association of metabolic syndrome and its components with risk of stroke recurrence and mortality: a meta-analysis. *Neurology*. 2021;97(7):e695–e705. doi: 10.1212/WNL.00000000000012415
29. Liu Q, Wu S, Shao J, et al. Metabolic syndrome parameters' variability and stroke incidence in hypertensive patients: evidence from a functional community cohort. *Cardiovasc Diabetol*. 2024;23(1):203. doi: 10.1186/s12933-024-02282-3
30. Atti AR, Valente S, Iodice A, et al. Metabolic syndrome, mild cognitive impairment, and dementia: a meta-analysis of longitudinal studies. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2019;27(6):625–637. doi: 10.1016/j.jagp.2019.01.214
31. Танашян М.М., Орлов С.В., Домашенко М.А., Ионова В.Г. Метаболический синдром и ишемический инсульт. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2007;1(3):5–11. Tanashyan MM, Orlov SV, Domashenko MA, Ionova VG. Metabolic syndrome and ischemic stroke. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2007;1(3):5–11. doi: 10.17816/psaic432
32. Танашян М.М., Антонова К.В., Лагода О.В. и др. Острые нарушения мозгового кровообращения и сахарный диабет 2 типа. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2014;8(3):4–8. Tanashyan MM, Antonova KV, Lagoda O.V., et al. Acute stroke and type 2 diabetes. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2014;8(3):4–8. doi: 10.17816/psaic178
33. Танашян М.М., Лагода О.В., Орлов С.В. и др. Сосудистые заболевания головного мозга и метаболический синдром. *Терапевтический архив*. 2013;85(10):34–42. Tanashyan MM, Lagoda OV, Orlov SV, et al. Cerebrovascular diseases and metabolic syndrome. *Therapeutic Archive*. 2013;85(10):34–42.
34. Антонова К.В., Танашян М.М., Романцова Т.И., Максимова М.Ю. Острые нарушения мозгового кровообращения: клиническое течение и прогноз у больных сахарным диабетом 2 типа. *Ожирение и метаболизм*. 2016;13(2):20–24. Antonova KV, Tanashyan MM, Romantsova TI, Maksimova MY. Type 2 diabetes mellitus and the clinical course of acute stroke. *Obesity and metabolism*. 2016;13(2):20–24. doi: 10.14341/omet2016220-24
35. Антонова К.В., Медведев Р.Б., Шабалина А.А. и др. Нарушения углеводного обмена и церебральный атеросклероз у больных с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2016;10(1):20–26. Antonova KV, Medvedev RB, Shabalina AA, et al. Carbohydrate metabolism disorders and cerebral atherosclerosis in patients with ischemic cerebrovascular diseases. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2016;10(1):20–26. doi: 10.17816/psaic74
36. Танашян М.М., Лагода О.В., Гулевская Т.С. и др. Прогрессирующий церебральный атеросклероз: клинические, биохимические и морфологические аспекты. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2013;7(4):4–9. doi: 10.17816/psaic224. Tanashyan MM, Lagoda OV, Gulevskaya TS et al. Progressing cerebral atherosclerosis: clinical, biochemical and morphological aspects. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2013;7(4):4–9. doi: 10.17816/psaic224
37. Танашян М.М., Антонова К.В., Раскуражев А.А. и др. Цереброваскулярные заболевания и глюколипотоксичность. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2020;14(1):17–24. Tanashyan MM, Antonova KV, Raskurazhev AA, et al. Cerebrovascular disorders and glucolipotoxicity. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2020;14(1):17–24. doi: 10.25692/ACEN.2020.1.2
38. Танашян М.М., Щепанкевич Л.А., Орлов С.В. и др. Гемореология и гемостаз у больных с ишемическим инсультом на фоне сахарного диабета 2 типа и метаболического синдрома. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2014;8(3):14–20. Tanashyan MM, Shchepankevich LA, Orlov SV, et al. Hemorheology and hemostasis in stroke patients with type 2 diabetes and metabolic syndrome. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2014;8(3):14–20. doi: 10.17816/psaic176
39. The Lancet. Diabetes: a defining disease of the 21st century. *Lancet*. 2023;401(10394):2087. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01296-5
40. Деев И.А., Кобыякова О.С., Стародубов В.И. и др. Заболеваемость всего населения России в 2023 году: статистические материалы. М.; 2024. Deev IA, Kobayakova OS, Starodubov VI, et al. Morbidity of the entire population of Russia in 2023: statistical materials. Moscow; 2024. doi: 10.21045/978-5-94116-160-7-2024 (In Russ.)
41. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Эпидемиология и ключевые клинико-терапевтические показатели сахарного диабета в Российской Федерации в разрезе стратегических целей Всемирной организации здравоохранения. *Сахарный диабет*. 2025;28(1):4–17. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Epidemiology and key clinical and therapeutic indicators of diabetes mellitus in Russian Federation according to the World Health Organization's strategy goals. *Diabetes mellitus*. 2025;28(1):4–17. doi: 10.14341/DM13292
42. Mosenzon O, Cheng AY, Rabinstein AA, Sacco S. Diabetes and stroke: what are the connections? *J Stroke*. 2023;25(1):26–38. doi: 10.5853/jos.2022.02306
43. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет: «история болезни». Сквозь призму научных открытий. М.; 2025;1.

- Dedov II, Shestakova MV. Diabetes mellitus: "case history". Through the prism of scientific discoveries. Moscow; 2025;1. (In Russ.)
44. Lau LH, Lew J, Borschmann K., et al. Prevalence of diabetes and its effects on stroke outcomes: a meta-analysis and literature review. *J Diabetes Investig.* 2019;10(3):780–792. doi: 10.1111/jdi.12932
  45. Echouffo-Tcheugui JB, Xu H, Matsouaka RA, et al. Diabetes and long-term outcomes of ischaemic stroke: findings from get with the guidelines-stroke. *Eur Heart J.* 2018;39(25):2376–2386. doi: 10.1093/eurheartj/ehy036
  46. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, et al. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2018;379(7):633–644. doi: 10.1056/NEJMoa1800256
  47. Ding MY, Xu Y, Wang YZ, et al. Predictors of cognitive impairment after stroke: a prospective stroke cohort study. *J Alzheimers Dis.* 2019;71(4):1139–1151. doi: 10.3233/JAD-190382
  48. Zhang L, Li X, Wolfe CDA, et al. Diabetes as an independent risk factor for stroke recurrence in ischemic stroke patients: an updated meta-analysis. *Neuroepidemiology.* 2021;55(6):427–435. doi: 10.1159/000519327
  49. Kaynak N, Kennel V, Rackoll T, et al. Impaired glucose metabolism and the risk of vascular events and mortality after ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol.* 2024;23(1):323. doi: 10.1186/s12933-024-02413-w
  50. Танашян М.М., Антонова К.В., Лагода О.В., Шабалина А.А. Решённые и нерешённые вопросы цереброваскулярной патологии при сахарном диабете. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2021;15(3):5–14. Tanashyan MM, Antonova KV, Lagoda OV, Shabalina AA. Resolved and unresolved issues of cerebrovascular disease in diabetes mellitus. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2021;15(3):5–14. doi: 10.54101/ACEN.2021.3.1
  51. Антонова К.В., Танашян М.М., Раскуражев А.А. и др. Ожирение и нервная система. *Ожирение и метаболизм.* 2024;21(1):68–78. Antonova KV, Tanashyan MM, Raskurazhev AA, et al. Obesity and the nervous system. *Obesity and metabolism.* 2024;21(1):68–78. doi: 10.14341/omet13019
  52. Ehtewish H, Arredouani A, El-Agnaf O. Diagnostic, prognostic, and mechanistic biomarkers of diabetes mellitus-associated cognitive decline. *Int J Mol Sci.* 2022;23(11):6144. doi: 10.3390/ijms23116144
  53. Суркова Е.В., Майоров А.Ю., Мельникова О.Г. Сахарный диабет 2 типа. Руководство для пациентов. М.; 2021. Surkova EV, Majorov AY, Mel'nikova OG. Type 2 diabetes mellitus: a guide for patients. Moscow; 2021. doi: 10.33029/9704-6250-8-DMT2-2021-1-160 (In Russ.)
  54. Танашян М.М., Антонова К.В., Лагода О.В. и др. Приверженность лечению у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями как мультифакторальная проблема. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2023;15(1):18–27. Tanashyan MM, Antonova KV, Lagoda OV, et al. Adherence to treatment in patients with cerebrovascular disease as a multifactorial problem. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(1):18–27. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1-18-27
  55. Быковская М.А., Раскуражев А.А., Шабалина А.А. и др. Биомаркеры повреждения сосудистой стенки у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями и сахарным диабетом 2-го типа. *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2021;2:80–86. Bykovskaya MA, Raskurazhev AA, Shabalina AA, et al. Biomarkers of vascular wall damage in patients with cerebrovascular diseases and type 2 diabetes mellitus. *Thrombosis, hemostasis and rheology.* 2021;2:80–86. doi: 10.25555/THR.2021
  56. Tanashyan MM, Antonova KV, Shabalina AA, et al. Proatherogenic changes in the blood lipid profile in patients with cerebrovascular disease and type 2 diabetes. *Hum Physiol.* 2020;46(8):840–844. doi: 10.1134/S0362119720080125
  57. Ануфриев П.Л., Танашян М.М., Гулевская Т.С. и др. Особенности атеросклероза церебральных артерий и патоморфологии инфарктов головного мозга при сахарном диабете 2-го типа. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2015;9(3):4–9. doi: 10.17816/psaic143 Anufriev PL, Tanashyan MM, Gulevskaya TS, et al. Features of atherosclerosis of the cerebral arteries and pathomorphology of cerebral infarctions in patients with type 2 diabetes mellitus. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2015;9(3):4–9. doi: 10.17816/psaic143
  58. Scherer T, Lindtner C, O'Hare J, et al. Insulin regulates hepatic triglyceride secretion and lipid content via signaling in the brain. *Diabetes.* 2016;65(6):1511–1520. doi: 10.2337/db15-1552
  59. Dodd GT, Decherf S, Loh K, et al. Leptin and insulin act on POMC neurons to promote the browning of white fat. *Cell.* 2015;160(1-2):88–104. doi: 10.1016/j.cell.2014.12.022
  60. Scherer T, Sakamoto K, Buettner C. Brain insulin signalling in metabolic homeostasis and disease. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17(8):468–483. doi: 10.1038/s41574-021-00498-x
  61. Hayden M.R. Brain injury: response to injury wound-healing mechanisms and enlarged perivascular spaces in obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus. *Medicina.* 2023;59(7):1337. doi: 10.3390/medicina59071337
  62. Van Dyken P, Lacoste B. Impact of metabolic syndrome on neuroinflammation and the blood-brain barrier. *Front Neurosci.* 2018;12:930. doi: 10.3389/fnins.2018.00930
  63. Schleh MW, Caslin HL, Garcia JN, et al. Metaflammation in obesity and its therapeutic targeting. *Sci Transl Med.* 2023;15(723):eadf9382. doi: 10.1126/scitranslmed.adf9382
  64. Chen Y, Ye X, Escames G, et al. The NLRP3 inflammasome: contributions to inflammation-related diseases. *Cell Mol Biol Lett.* 2023;28(1):51. doi: 10.1186/s11658-023-00462-9
  65. Kotyla PJ, Engelmann M, Giemza-Stoklosa J, et al. Thromboembolic adverse drug reactions in janus kinase (jak) inhibitors: does the inhibitor specificity play a role? *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(5):2449. doi: 10.3390/ijms22052449
  66. Суслина З.А., Танашян М.М., Ерофеева А.В., Ионова В.Г. Особенности гемостатической активности и факторы церебральной эмболии при кардиоэмболическом инсульте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2003;103(9):138–138. Suslina ZA, Tanashyan MM, Erofeeva AV, Ionova VG. Features of hemostatic activity and factors of cerebral embolism in cardioembolic stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2003;103(9):138–138. (In Russ.)
  67. Суслина З.А., Ерофеева А.В., Танашян М.М., Ионова В.Г. Ишемические инсульты: состояние гемостаза и факторы церебральной эмболии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2006;106(S16):3–9. Suslina ZA, Erofeeva AV, Tanashyan MM, Ionova VG. Ischemic stroke: hemostasis and factors of cerebral embolism. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2006;106(S16):3–9.
  68. Танашян М.М., Суслина З.А., Ионова В.Г. и др. Гемореология и гемостаз у больных с ишемическим инсультом при различной степени поражения магистральных артерий головы. *Неврологический журнал.* 2001;6(6):17–21. Tanashyan MM, Suslina ZA, Ionova VG, et al. Hemorheology and hemostasis in patients with ischemic stroke with varying degrees of damage to the main arteries of the head. *Neurological Journal.* 2001;6(6):17–21. (In Russ.)
  69. Танашян М.М., Суслина З.А., Ионова В.Г. Антиагрегационная активность сосудистой стенки в остром периоде ишемического инсульта. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2001;7(1):10–16. Tanashyan MM, Suslina ZA, Ionova VG. Antiaggregational activity of the vascular wall in the acute period of ischemic stroke. *Angiology and Vascular Surgery.* 2001;7(1):10–16. (In Russ.)
  70. Максимова М.Ю., Суслина З.А., Ионова В.Г. Гемореология и гемостаз в остром периоде лакунарного инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2007;107(12):4–7. Maksimova MYu, Suslina ZA, Ionova VG. Hemorheology and homeostasis in the most acute stage of lacunar stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2007;(12):4–7.
  71. Суслина З.А., Танашян М.М., Ионова В.Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия. М.; 2005. Suslina ZA, Tanashyan MM, Ionova VG. Ischemic stroke: blood, vascular wall, antithrombotic therapy. Moscow; 2005. (In Russ.)
  72. Танашян М.М., Орлов С.В., Домашенко М.А., Ионова В.Г. Метаболический синдром и ишемический инсульт. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2007;1(3):5–11. Tanashyan MM, Orlov SV, Domashenko M, Ionova VG. Metabolic syndrome and ischemic stroke. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2007;1(3):5–11. doi: 10.17816/psaic432
  73. Танашян М.М., Антонова К.В., Шабалина А.А. и др. Состояние гемостаза и углеводного обмена у пациентов с сахарным диабетом

- 2-го типа и цереброваскулярными заболеваниями. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2018;(4):16–23.  
Tanashyan MM, Antonova KV, Shabalina AA, et al. Hemostasis and carbohydrate metabolism in patients with diabetes mellitus type 2 and cerebrovascular diseases. *Thrombosis, Hemostasis and Rheology*. 2018;(4):16–23. doi: 10.25555/THR.2018.4.0858
74. Антонова К.В., Танашян М.М., Шабалина А.А. и др. Гемостаз у лиц с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением при острой и хронической цереброваскулярной патологии. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2020;82(2):60–67.  
Antonova KV, Tanashyan MM, Shabalina AA, et al. Hemostasis in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity in acute and chronic cerebrovascular pathology. *Thrombosis, Hemostasis and Rheology*. 2020;82(2):60–67. doi: 10.25555/THR.2020.2.0919
75. Marcos JL, Olivares-Barraza R, Ceballo K, et al. Obesogenic diet-induced neuroinflammation: a pathological link between hedonic and homeostatic control of food intake. *Int J Mol Sci*. 2023;24(2):1468. doi: 10.3390/ijms24021468
76. Yang D, Hou X, Yang G, et al. Effects of the POMC system on glucose homeostasis and potential therapeutic targets for obesity and diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2022;15:2939–2950. doi: 10.2147/DMSO.S380577
77. Sinha R. Role of addiction and stress neurobiology on food intake and obesity. *Biol Psychol*. 2018;131:5–13. doi: 10.1016/j.biopsycho.2017.05.001
78. Flores-Cordero JA, Pérez-Pérez A, Jiménez-Cortegana C, et al. Obesity as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease: the role of leptin. *Int J Mol Sci*. 2022;23(9):5202. doi: 10.3390/ijms23095202
79. Танашян М.М., Суркова Е.В., Антонова К.В. и др. Сахарный диабет 2-го типа и когнитивные функции у пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями. *Терапевтический архив*. 2021;93(10):1179–1185.  
Tanashyan MM, Surkova EV, Antonova KV, et al. Type 2 diabetes and cognitive functions in patients with chronic cerebrovascular diseases. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2021;93(10):1179–1185. doi: 10.26442/00403660.2021.10.201108
80. Owolabi MO, Thrift AG, Mahal A, et al. Primary stroke prevention worldwide: translating evidence into action. *Lancet Public Health*. 2022;7(1):e74–e85. doi: 10.1016/S2468-2667(21)00230-9

## Информация об авторах

*Танашян Маринэ Мовсесовна* – д-р мед. наук, профессор, акад. РАН, зам. директора по научной работе, рук. 1-го неврологического отд. Института клинической и профилактической неврологии Российского центра неврологии и нейронаук, Москва, Россия,  
<https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>

*Антонова Ксения Валентиновна* – д-р мед. наук, в. н. с. 1-го неврологического отд. Института клинической и профилактической неврологии Российского центра неврологии и нейронаук, Москва, Россия,  
<https://orcid.org/0000-0003-2373-2231>

**Вклад авторов:** *Танашян М.М.* – разработка концепции, планирование и проработка исследования, экспертная оценка, финальная корректировка текста рукописи; *Антонова К.В.* – разработка концепции, планирование и проработка исследования, написание и научное редактирование текста рукописи.

## Information about the authors

*Marine M. Tanashyan* – Dr. Sci. (Med.), Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for research, Head, 1<sup>st</sup> Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia,  
<https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>

*Ksenia V. Antonova* – Dr. Sci. (Med.), leading researcher, 1<sup>st</sup> Neurological department, Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia,  
<https://orcid.org/0000-0003-2373-2231>

**Author contribution:** *Tanashyan M.M.* – development of the concept, planning and elaboration of the research, expert assessment, final correction of the text of the manuscript; *Antonova K.V.* – development of the concept, planning and elaboration of the research, writing and scientific editing of the text of the manuscript.