

ASIAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL
AND BIOLOGICAL RESEARCH

AJPBR



Indexed by:



Universal
Impact Factor



IMPACT FACTOR
SEARCH

Editorial board

Dr. Madhu Bala Scientist 'F' and Joint Director, Institute of Nuclear Medicine and Allied Sciences (INMAS), India

Dr. Sandip Narayan Chakraborty

Research Asst, Translational Molecular Pathology, Ut Md Anderson Cancer Center, Life Sciences Plaza, Houston, TX 77030

Dr. Tushar Treembak Shelke

Head of Department of Pharmacology and Research Scholar, In Jspms Charak College of Pharmacy & Research, Pune, India

Dr. Subas Chandra Dinda

Professor-cum-Director: School of Pharmaceutical Education & Research (SPER), Berhampur University, Berhampur, Orissa, India.

Dr. Jagdale Swati Changdeo

Professor and Head, Department of Pharmaceutics, MAEER's Maharashtra Institute of Pharmacy, S.No.124, MIT Campus, Kothrud, Pune-411038

Dr. Biplab Kumar Dey

Principal, Department of Pharmacy, Assam downtown University, Sankar Madhab Path, Panikhaiti 781026, Guwahati, Assam, India

Dr. Yogesh Pandurang Talekar

Research Associate, National Toxicology Centre

Dr. Indranil Chanda

Assistant Professor, Girijananda Chowdhury Institute of Pharmaceutical Science, Hathkhowapara, Azara Guwahati-17, Assam, India.

Dr. Sudip Kumar Mandal Department of Pharmaceutical Chemistry, Dr. B. C. Roy College of Pharmacy & AHS, Bidhannagar, Durgapur-713206, India.

Sodikova Dilrabokhon Andijan state medical institute

Dr., associate professor **Kuryazova Sharofat** Tashkent Pediatric medical institute

Dr., Abdurakhmanova Nigora Nazimovna Tashkent Pediatric Medical Institute

Abdullaeva Umida Bukhara state medical institute

Dr. Neeraj Upmanyu

Prof., Peoples Institute of Pharmacy & Research Center, Bhopal, MP, India.

Dr. Mirrakhimova Maktuba Khabibullaevna Tashkent medical academy Uzbekistan

Dr. Nishanova Aziza Abdurashidovna, Tashkent State Dental Institute

Dr. Sadikova Minurakhon Adkhamovna Andijan State Medical Institute

Kurbanova Sanobar Yuldashevna Tashkent State Dental Institute

Zokirova Nargiza Bahodirovna Tashkent Pediatric medical institute

Khabilov Behzod Nigmon ugli Tashkent State Dental Institute

Dr. Domenico De Berardis Department of Mental Health, Azienda Sanitaria Locale Teramo, 64100 Teramo, Italy

Dr. Azizova Rano Baxodirovna associate professor of the Department of neurology of the Tashkent Medical Academy

Dr. Ishankhodjaeva Gulchekhra Tashkent Medical Academy

Institute of Nuclear Medicine and Allied Sciences (INMAS), India

Brig SK Mazumdar Marg, Timarpur, New Delhi, Delhi 110054 India

METABOLIC AND COGNITIVE INDICATORS AS PREDICTORS OF INSULIN RESISTANCE OF THE BRAIN

Khodjaeva Saida Khusnitdinovna, 3rd year basic doctoral student, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology named after Academician E.Kh. Turakulov

Saidova Shakhnoza Aripovna, Senior Lecturer, Department of Clinical Pharmacology, Tashkent Medical Academy
khodjayeveva5555@gmail.com

Abstract: In recent years, the term "insulin resistance of the brain" has also begun to appear in the literature, which is not so much a consequence of systemic insulin resistance, but a potential trigger for metabolic disorders in the body. This study answers the question whether metabolic, cognitive health, and psycho-emotional state indicators can predict the existence of brain insulin resistance.

Keywords: brain insulin resistance, metabolic health, cognitive status, depression, prognostic model.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ И КОГНИТИВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ КАК ПРЕДИКТОРЫ СОСТОЯНИЯ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Ходжаева Саида Хуснитдиновна, базовый докторант 3-го года, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр Эндокринологии имени академика Ё.Х. Туракулова

Саидова Шахноза Ариповна, старший преподаватель кафедры клинической фармакологии, Ташкентская Медицинская Академия

khodjayeveva5555@gmail.com

Аннотация

В последние годы в литературе стал также появляться термин «инсулинорезистентность головного мозга», который является не столько как следствием системной инсулинорезистентности, сколько потенциальной пусковой причиной метаболических нарушений в организме. Данное исследование отвечает на вопрос, могут ли показатели метаболического, когнитивного здоровья, а также психо-эмоционального состояния предсказать существование инсулинорезистентности головного мозга.

Ключевые слова: инсулинорезистентность головного мозга, метаболическое здоровье, когнитивный статус, депрессия, прогностическая модель.

Введение

В последние годы внимание ученых сосредоточилось на влиянии сигналов, связанных с питанием, на развитие мозга и когнитивные функции. Одним из ключевых открытий стало то, что в мозге, помимо гипоталамуса, существуют участки, которые экспрессируют рецепторы для метаболических гормонов, таких как инсулин. Это открытие открыло новые горизонты для понимания того, как инсулин влияет на молекулярные каскады, связанные с пластичностью гиппокампа, обучением и памятью [2, 30].

Эволюция наделила человека способностью запасать пищу в виде липидов и гликогена в скелетной мускулатуре, печени и жировой ткани для последующего использования в периоды недостаточности питательных веществ. Инсулин, ключевое вещество, переводящее поступаемые питательные вещества в запасаемую форму. Однако, современный малоподвижный образ жизни, избыток высококалорийной легкоусвояемой пищи и дисбаланс между этими понятиями приводит к нарушению этого механизма, первоначально направленного на сохранение данного вида, к развитию большого спектра метаболических заболеваний – ожирение, сахарный диабет 2 типа (СД2), метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени, атеросклероз, следом за которыми непременно следуют увеличение рисков сердечно-сосудистых, онкологических и других, приводящих к сокращению жизни, инвалидизирующих и резко ухудшающих качество жизни пациентов. Как мы знаем фундаментальным понятием в данной метаболической синдемии (понятие, где сосуществование элементов в разы увеличивает исход, нежели просто сумма исходов от каждого элемента) является инсулинорезистентность. Несмотря на то, что очень много исследований посвящено данному патологическому состоянию, до сих пор остаются очень много нераскрытых пазлов в общей картине. В последние годы в литературе стал также появляться термин «инсулинорезистентность головного мозга», который является не столько как следствием системной инсулинорезистентности, сколько потенциальной пусковой причиной метаболических нарушений в организме. Если ранее ткани в организме были разделены на инсулинчувствительные и нечувствительные, то сегодня работы показывают, что рецепторы к инсулину встречаются практически на любой клетке организма [31], в том числе и в нервной ткани. Исследователи Rosner с соавторами в 1974 году и Navrankova с соавторами [9, 24] в 1978 году в изучении распространённости инсулиновых рецепторов по организму обезьян работали с меченым радиоактивным инсулином ¹²⁵I. В головном мозге инсулиновые рецепторы были обнаружены практически во всех структурах: обонятельной луковице, коре головного мозга, гиппокампе, переднем гипоталамусе и т.д. Инсулинорезистентность головного мозга, новое патофизиологическое понятие, возникло на фоне всевозрастающего количества исследований, в которых мозг представлен высокочувствительной тканью к инсулину. Суть термина состоит

также, как и в сути системной инсулинорезистентности - недостаточная активация инсулинового сигнального пути (которая привела бы в данном случае неисполнению функций инсулина в головном мозге) в ответ на связывание инсулина с его рецептором на клетках головного мозга. Активация инсулинового сигнального пути, в котором инсулин играет роль в непривычной нам функции захвата глюкозы, приводит к регуляции таких важных функций организма, таких как регуляция памяти, познавательной способности, настроения, регуляция системного метаболизма, пищевого поведения, регуляция системы вознаграждения мозга и т.д. Нейродегенеративные заболевания, депрессивно-тревожные расстройства, метаболический синдром (МС), различного рода зависимости – заболевания, развивающиеся вследствие дисфункции вышеперечисленных систем - прочно занимают ведущие места в списке глобальных проблем здравоохранения.

Связь инсулинорезистентности головного мозга и нейродегенеративных заболеваний.

Болезнь Альцгеймера. Увеличивается число исследований, изучающих связь инсулинорезистентности головного мозга и болезни Альцгеймера. Исследования предполагают, что дисфункция сигнальных путей инсулина и ИФР-1 приводит к развитию когнитивных нарушений и нейродегенерации. Параллельно с этим проводятся попытки применить терапевтические стратегии, направленные на улучшение функции инсулинового сигнального пути при болезни Альцгеймера [6, 18].

Болезнь Паркинсона. Ключевыми патогенетическими признаками этого состояния являются ухудшение допаминэргической нейронной функции и нейровоспаление. Исследования, изучавшие связь болезни Паркинсона и системной инсулинорезистентности, представили ускоренное развитие симптомов и прогрессирование болезни при сочетании с инсулинорезистентностью. Путем создания модели – мыши MitoPark, учёные индуцировали развитие диабета на фоне высокожировой диеты и создали состояние инсулинорезистентности в нейроне [14]. В результате наблюдалось увеличение экспрессии белка синуклеина (белка, ассоциированного с болезнью Паркинсона) в допаминэргических нейронах; наблюдались более высокое содержание реактивных форм кислорода и митохондриальная дисфункция в допаминэргических нейронах; также отмечалось нарастание активности polo-like киназы – киназы, увеличивающей количество синуклеина (в ходе ингибирования данной киназы наблюдалось снижение уровня синуклеина).

Терапевтические подходы к разрешению инсулинорезистентности головного мозга, приведшие к улучшению памяти и когнитивных функций. В некоторых работах, применявших инсулин и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 показывают многообещающие результаты в улучшении когнитивных способностей и метаболических показателей у

пациентов с болезнью Альцгеймера [13]. В частности, применение инсулина интраназальным методом показало прямое поступление инсулина в головной мозг в обход гематоэнцефалического барьера, улучшение показателей памяти и снижение аккумуляции бета-амилоида и гиперфосфорилирования тау-белка (патофизиологические состояния, ассоциированные с болезнью Альцгеймера) [1, 6, 7].

Ранее было известно, что регулярные физические нагрузки, изменения в диетических привычках и контроль веса замедляют прогрессирование нейродегенеративных заболеваний. Это улучшение состояния стоит рассмотреть через призму улучшения чувствительности к инсулину путем проведения исследований.

Связь инсулинорезистентности головного мозга с депрессивными расстройствами.

Несколько исследований подчеркивают связь между инсулинорезистентностью нейронов и развитием депрессии, сосредотачиваясь на специфических механизмах в мозге и структурных изменениях. К примеру, исследование, проведенное в Стэнфордском университете, показало, что инсулинорезистентность у молодежи была связана со структурными и функциональными аномалиями в передней поясной коре (кора, прилегающая к мозолистому телу) и гиппокампе. Эти области мозга играют ключевую роль в регуляции эмоций и мотивации. Исследование показало, что более высокая инсулинорезистентность коррелировала с уменьшением объема этих областей и более выраженными симптомами депрессии, особенно ангедонией и потребностью в приеме пищи [20].

Другие работы изучавшие патофизиологические механизмы этой связи выявили три основных механизма, связывающих инсулинорезистентность мозга с депрессией: дисрегуляция системы вознаграждения мозга, нарушение оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники и уменьшение объема серого вещества в критически важных областях, таких как передняя поясная кора и гиппокамп. Инсулиновый сигнальный путь имеет важное значение для дофаминергических путей, и его нарушения могут приводить к симптомам депрессии, таким как снижение удовольствия и мотивации [19]. Также следует отметить что длительная системная инсулинорезистентность может привести к нейродегенеративным изменениям, аналогичным тем, что наблюдаются при болезни Альцгеймера, подчеркивая потенциальные когнитивные нарушения, связанные с депрессией. Исследования показывают, что нарушенный метаболизм глюкозы в мозге из-за инсулинорезистентности может приводить к апоптозу нейронов и снижению когнитивных способностей, что еще больше укрепляет связь метаболического здоровья с состоянием психического здоровья. Эти результаты подчеркивают важность учета метаболических

факторов при решении депрессивных расстройств, предполагая, что вмешательства, направленные на улучшение чувствительности к инсулину, могут быть полезны для людей с депрессией.

Связь инсулинорезистентности головного мозга и системного метаболизма липидов и глюкозы.

Влияние инсулинорезистентности головного мозга на распределение жировой ткани в организме может быть объяснено как минимум двумя механизмами. Один из путей - это развитие инсулинорезистентности в центре регуляции аппетита, что приводит к избыточному потреблению пищи и набору веса. Исследования показывают, что инсулин в головном мозге регулирует чувство голода и насыщения, а его недостаток может способствовать развитию ожирения. Другой вероятный механизм прямая регуляция, точный механизм которого до конца не изучен. Есть предположения о влиянии на повышение чувствительности гепатоцитов к инсулину [23], при недлительном воздействии интраназального инсулина наблюдалось снижение содержания жира в печени (преимущественно за счёт утилизации липопротеидов очень низкой плотности) [27]. Интересная работа [28] была проведена австрийскими учёными, когда участникам исследования было назначено интраназальное введение инсулина в дозировке 160 ед/сут в течение месяца. Оценивалось влияние инсулина на уровни триглицеридов и аминокислот с разветвлённой боковой цепью (АРБЦ, более известные как ВСАА). В результате применения интраназального инсулина не было влияния на уровни триглицеридов, однако наблюдалось снижение уровня АРБЦ. Следует отметить, что АРБЦ рассматриваются как активаторы mTOR, что в свою очередь усилит синтез белка S6K1. Последний белок, как указывалось ранее приводит к активации фосфорилирования IRS1 по Ser312 и подавляет активность инсулинового сигнального пути.

Также есть немалое количество исследований изучавших воздействие инсулина в головном мозге на системный липолиз, (в основном, в работах не было влияния)[8, 11, 32], на секрецию инсулина бета-клетками поджелудочной железы в ответ на глюкозу [10].

Резюмируя, можно предположить, что в ответ на выброс постпрандиального инсулина специальные нейроны в гипоталамусе – его сигналы поступающие от мозга к органам обмена веществ на периферии, повышая чувствительность печени к инсулину и усиливая секрецию инсулина поджелудочной железой в воротную вену, что еще больше стимулирует выработку печеночного инсулина. Эти процессы в совокупности способствуют эффективному подавлению выработки глюкозы печенью. В то же время сигналы, поступающие из головного мозга, способствуют поступлению глюкозы в периферические ткани.

В целом это обеспечивает надлежащую синхронизацию использования энергии в различных метаболических процессах.

Раскрытая тема способствовала поиску ответа на вопрос, каким образом переплетаются когнитивное, метаболическое и психоэмоциональное здоровье в ассоциации с инсулинорезистентностью головного мозга. Мы поставили задачи изучить связь этих всех состояний и попробовать построить прогностическую модель инсулинорезистентности головного мозга.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 126 участников, разделённых на три группы: I-группа - 40 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, II-группа - 40 пациентов с метаболическим синдромом без сахарного диабета и III-группа - 36 практически здоровых участников с нормальным индексом массы тела и обхватом талии.

Критериями включения явились: возраст 25-65 лет, 1) I-группа – пациенты с сахарным диабетом 2 типа длительность не более 10 лет с момента постановки диагноза; 2) II-группа – пациенты с метаболическим синдромом (по IDF, критерии см. ниже) без сахарного диабета 2 типа; 3) III-группа – практически здоровые участники с нормальным индексом массы тела и обхватом талии.

Метаболический синдром был выставлен по критериям IDF, 2005 для узбекской популяции (по данным Алиевой А.В., 2019).

Критерии исключения: из анамнеза или на момент включения в исследование черепно-мозговые травмы, инфекционные, нейродегенеративные, ишемические и иные заболевания головного мозга, прием психотропных препаратов, гипотиреоз, гипогликемия, онкологические заболевания и другие заболевания нарушающие нормальную работу головного мозга; скорости клубочковой фильтрации ≤ 60 мл/мин/1,73 м²; наличие гипертрофии левого желудочка по данным электрокардиограммы или эхокардиограммы, наличие выраженных диабетических осложнений.

Клинические методы исследования включали: объективный осмотр с тщательным изучением соматического, семейного анамнеза и соматотип каждого пациента. Были собраны анамнестические данные с акцентом на отсутствие черепно-мозговых травм, инфекционных, сосудистых, нейродегенеративных, токсических поражений головного мозга, об отсутствии эпизодов гипогликемии в ближайшие 24 часа, приёме психотропных препаратов. Антропометрия включала в себя измерение роста, ОТ, веса. Замер обхвата талии проводился на уровне точек, находящихся в средней точке между нижним краем последнего прощупываемого ребра и верхней части гребня подвздошной кости, лента плотно прилегает к коже не придавливая её и находится в параллельной плоскости к полу. Измерение веса проводилось на

весах с биоимпедансным анализом Omron модели HBF-514C, в результате были получены данные о общей массе тела, жировой и мышечной доле веса, количестве висцерального жира и биологическом возрасте участника. Также в качестве показателя метаболического риска мы использовали отношение талии к росту (ESC, 2024).

Для оценки когнитивной функции и наличия депрессии были использованы опросник 7-Minutes Screen Test (7MST) и опросник депрессии Beck Depression Inventory II (BDI-II). Вопросы были переведены на русский и узбекский языки, участнику был предложен наиболее удобный для понимания и осмысления язык.

В лабораторные анализы вошли определение глюкозы венозной натощак, гликированного гемоглобина, креатинина, липидного спектра, инсулина, тиреотропного гормона, свободного тироксина, оценка индексов инсулинорезистентности HOMA-IR, HOMA-B, триглицеридно-глюкозный индекс, а также специфических фосфотипов IRS1 – p-Ser312-IRS1 и p-panTyr-IRS1.

Экзосомальные биомаркёры инсулинорезистентности головного мозга – фосфотипы IRS1 – p-Ser312-IRS1 и p-panTyr-IRS1

В качестве биологических образцов использовалась венозная кровь, после забора которая подвергалась центрифугированию на скорости 3000 об/мин и переносилась в пробирку Эппендорфа. Хранение осуществлялось при температуре -20°C.

Определение нейрональных фосфотипов IRS1 проводился в два этапа. На первом этапе из отцентрифугированной плазмы выделяются нейрональные экзосомы. Далее методом Вестерн-блоттинга обнаруживаются антитела к требуемым белкам – p-Ser312-IRS1 и p-panTyr-IRS1. Данный анализ проводился на базе частной лаборатории «Nanogen», врачом-лаборантом, Кургановым Сардором, PhD.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился на базе программы IBM SPSS Statistics версия 27.

Статистическими расчетами мы провели анализ между экзосомальными нейрональными фосфотипами и показателями метаболического здоровья. Для этого мы пользовались корреляционным анализом и анализом множественной линейной регрессии.

Результаты собственных исследований

При нормальном распределении данных мы использовали среднее арифметическое значение, стандартное отклонение с указанием доверительного

интервала 95%; при ненормальном распределении представили медиану и интерквартильный размах.

Сравнение переменных относительно метаболических групп производился при нормальном распределении методом дисперсионного анализа. Данный анализ проводился в два этапа. Первый этап – сравнение одновременно всех групп между собой (при однородных дисперсиях – F-критерий Фишера; при разнородных дисперсиях – F-критерий Уэлча). Вторым этапом – метод *posthoc* анализа (апостериорные сравнения попарно групп между собой) выполнялся только в случае значимого различия в первом этапе. Так как выборки были относительно одного размера, для апостериорных сравнений при однородности дисперсий использовался метод Тьюки, а при разнородных дисперсиях критерий Геймса-Хауэлла.

При ненормальном распределении данных в выборках для сравнения показателей применили критерий Краскелла-Уоллиса с применением поправки Бонферрони.

Следует отметить, что отбор участников исследования проводился без рандомизации, с целенаправленным поиском критерий включения у участников.

Таблица 3.

Демографические и антропометрические характеристики групп с различным метаболическим здоровьем

| Показатель | СД2 (n=40) | МС без СД2 (n=40) | Здоровые (n=36) | P |
|---------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------------|---|
| | M±SD (95%)/ Me (Q1-Q3) | M±SD (95%)/ Me (Q1-Q3) | M±SD (95%)/ Me (Q1-Q3) | |
| Возраст, лет | 54 (51-61) | 41 (34-49) | 36 (31-39) | p<0,001* p ₁₋₂ =0,002* p ₁₋₃ <0,001* |
| ИМТ, кг/м ² | 30,6 (27,5-34,1) | 34 (31-40,5) | 20,9 (19,6-23,6) | p<0,001* p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ <0,001* |
| ОТ, см | 104,5±8,1 (101,4-107,5) | 110,9±8,8 (106,7-114,9) | 81,5±8,3 (78,4-84,6) | p<0,001* p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ <0,001* |
| ОТ/рост | 0,638±0,061 (0,615-0,662) | 0,673±0,063 (0,644-0,702) | 0,486±0,055 (0,466-0,507) | p<0,001* p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ <0,001* |
| Длительность СД2, лет | 5,67±2,70 (4,66-6,67) | - | - | - |
| Доля жировой массы, % | 37,0 (30,9-45,4) | 46,1 (41,3-52,7) | 28,5 (24,4-34,5) | p<0,001* p ₁₋₃ =0,002* p ₂₋₃ <0,001* p ₁₋₂ =0,02* |
| Доля мышечной массы, % | 23,6 (21,7-28,2) | 23,7 (21,3-26,4) | 28,3 (27,5-29,9) | p<0,001* p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ <0,001* |

| | | | | |
|---|-----------------|------------------|------------|--|
| Доля висцерального жира, 10 см ² | 11,5 (10-14) | 10,5 (8,3-13) | 4 (3-6) | p<0,001* p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ <0,001* |
|---|-----------------|------------------|------------|--|

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

Таблица 5.

Описательная статистика метаболического статуса

| Показатель | СД2 (n=40) | МС без СД2 (n=40) | Здоровые (n=35) | p |
|-----------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|--|
| | M±SD (95%)/ Me (Q1-Q3) | M±SD (95%)/ Me (Q1-Q3) | M±SD (95%)/ Me (Q1-Q3) | |
| НbA1с, % | 10,1 (7,8-12,1) | 5,4 (5,1-5,6) | 5 (4,3-5,1) | p<0,001* p ₁₋₂ <0,001* p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ =0,03* |
| Глюкоза натощак, ммоль/л | 11,5±4,2 (10,0-13,1) | 5,4±0,5 (5,1-5,6) | 4,7±0,4 (4,6-4,9) | p<0,001* p ₁₋₂ <0,001* p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ <0,001* |
| НОМА-IR (<2,5) | 7,31 (5,6-10,3) | 4,0 (3,1-5,8) | 1,3 (1,0-1,7) | p<0,001* p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ <0,001* |
| НОМА-В (167-175) | 43,0 (24,4-87,8) | 218,5 (134,7-326,4) | 107,1 (85,7-140,0) | p<0,001* p ₁₋₂ <0,001* p ₁₋₃ =0,002* p ₂₋₃ <0,001* |
| ТГ, ммоль/л | 2,7 (2,1-3,3) | 2,3 (1,8-2,6) | 1,0 (1,0-1,3) | p<0,001* p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ <0,001* |
| ЛПНП, ммоль/л | 2,9 (2,1-3,5) | 2,9 (2,5-4,3) | 2,1 (2,1-2,5) | p=0,002* p ₁₋₃ =0,03* p ₂₋₃ =0,003* |
| ЛПВП, ммоль/л | 1,0 (1,0-1,1) | 1,1 (0,9-1,2) | 1,8 (1,6-1,9) | p<0,001* p ₂₋₃ <0,001* p ₁₋₃ <0,001* |
| ТГ/глюкоза | 0,3 (0,2-0,4) | 0,4 (0,3-0,5) | 0,2 (0,2-0,3) | p<0,001* p ₁₋₂ =0,008* p ₂₋₃ <0,001* |

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

Таблица 6.

Оценка когнитивного и психологического статуса

| Показатель | СД2 (n=40) | МС без СД2 (n=40) | Здоровые (n=35) | p |
|------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---|
| | M±SD (95%)/ Me (Q1-Q3) | M±SD (95%)/ Me (Q1-Q3) | M±SD (95%)/ Me (Q1-Q3) | |

| | | | | |
|---|-----------------|---------------------|----------------|---|
| Тест временной ориентации Бентона, баллы (0-113) | 0 (0-1) | 0 (0-0) | 0 (0-0) | p=0,091 |
| Тест на вербальную беглость, количество слов за 1 мин | 20,5 (16-26) | 23,5 (19,5-27,5) | 26 (22-29) | p=0,006* p ₁₋₃ <0,001* |
| Тест расширенного сигнального ответа, до подсказки | 10 (8-11) | 10 (9,5-11,5) | 10,5 (9-11) | p=0,453 |
| Тест расширенного сигнального ответа, после подсказки | 5 (4-6) | 5 (4-6) | 5 (3-6) | p=0,664 |
| Тест расширенного сигнального ответа, сумма | 15 (14-16) | 16 (15-16) | 16 (15-16) | p=0,429 |
| Рисование часов, баллы | 5 (4-7) | 7 (6-7) | 7 (6-7) | p=0,001* p ₁₋₂ =0,03* p ₁₋₃ =0,002* |
| Опросник депрессии Бека-2, баллы | 8,5 (5-15) | 15,5 (9-21,5) | 6,5 (4-9,5) | p=0,001* p ₂₋₃ =0,001* |

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

Определение силы, тесноты и статистической значимости связи между p-Ser312-IRS1 и p-panTyr-IRS1 и показателями метаболического здоровья

Для определения связи между уровнем фосфотипов с факторами ИМТ, ОТ, длительности СД2, уровней гликированного гемоглобина, глюкозы натощак, индекса НОМА-IR и НОМА-В, соотношений ОТ/росту и ТГ/глюкозе, уровней ТГ, ЛПНП, ЛПВП, баллов по ВТОТ, VF, ECR до подсказки, ECR после подсказки, CD, BDI-II, доли жировой ткани, доли мышечной массы, доли висцерального жира мы провели корреляционный анализ. При нормальном распределении данных был учтён коэффициент Пирсона, при ненормальном распределении – коэффициент Спирмена.

В ходе корреляционного анализа были выявлены следующие статистически значимые связи с вычислением коэффициента ранговой корреляции ρ Спирмена (ρ) или коэффициента Пирсона (r_{xy}) с установлением силы связи по шкале Чеддока:

- p-Ser312-IRS1:

- 1) с весом - связь обратная, слабой тесноты ($r_{xy} = -0,27$; $p=0.02^*$);
- 2) с ростом – связь прямая, заметной тесноты ($r_{xy} = 0,64$; $p<0,001^*$);

- 3) с ИМТ – связь прямая, высокой тесноты ($\rho = 0,719, <0,001^*$);
- 4) с ОТ – связь прямая, заметной тесноты ($r_{xy} = 0,64; p < 0,001^*$);
- 5) с HbA1c – связь прямая, заметной тесноты ($\rho = 0,69, <0,001^*$);
- 6) с глюкозой натощак - связь прямая, заметной тесноты ($r_{xy} = 0,52; p < 0,001^*$);
- 7) с НОМА-IR – связь прямая, заметной тесноты ($\rho = 0,68, p < 0,001^*$);
- 8) с НОМА-B – связи не наблюдалось ($p = 0,2$);
- 9) с ТГ – связь прямая, заметной тесноты ($\rho = 0,62, p < 0,001^*$);
- 10) с ЛПНП - связи не наблюдалось ($p = 0,2$);
- 11) с ЛПВП – связь обратная, заметной тесноты ($\rho = 0,62, p < 0,001^*$);
- 12) с ВТОТ - связи не наблюдалось ($p = 0,12$);
- 13) с VF – связь обратная, умеренной тесноты ($\rho = 0,32, p = 0,004^*$);
- 14) с ECR до подсказки - связи не наблюдалось ($p = 0,50$);
- 15) с ECR после подсказки - связи не наблюдалось ($p = 0,69$);
- 16) с ECR в сумме - связи не наблюдалось ($p = 0,42$);
- 17) с CD – связь обратная, умеренной тесноты ($\rho = 0,27, p = 0,02^*$);
- 18) с BDI-II - связь прямая, умеренной тесноты ($\rho = 0,36, p = 0,001^*$);
- 19) с долей жировой массы - связь прямая, умеренной тесноты ($r_{xy} = 0,54; p < 0,001^*$);
- 20) с долей мышечной массы - связь обратная, заметной тесноты ($\rho = 0,60, p < 0,001^*$);
- 21) с долей висцеральной жира - связь прямая, заметной тесноты ($\rho = 0,66, p < 0,001^*$);
- 22) с ОТ/рост – связь прямая, заметной тесноты ($r_{xy} = 0,66 p < 0,001^*$);
- 23) с ТГ/глюкоза – связь прямая, слабой тесноты ($\rho = 0,24, p = 0,03^*$).

- p-panTyr-IRS1:

- 1) с весом - связь обратная, заметной тесноты ($r_{xy} = -0,68; p < 0,001^*$);
- 2) с ростом – связи не наблюдалось ($p = 0,07$);
- 3) с ИМТ – связь обратная, заметной тесноты ($\rho = 0,69, <0,001^*$);
- 4) с ОТ – связь обратная, заметной тесноты ($r_{xy} = 0,73; p < 0,001^*$);
- 5) с HbA1c – связь обратная, высокой тесноты ($\rho = 0,72, <0,001^*$);
- 6) с глюкозой натощак - связь обратная, заметной тесноты ($r_{xy} = 0,56; p < 0,001^*$);
- 7) с НОМА-IR – связь обратная, высокой тесноты ($\rho = 0,79, p < 0,001^*$);
- 8) с НОМА-B – связи не наблюдалось ($p = 0,09$);
- 9) с ТГ – связь обратная, высокой тесноты ($\rho = 0,70, p < 0,001^*$);
- 10) с ЛПНП – связь обратная, слабой тесноты ($\rho = -0,24, p = 0,03^*$);
- 11) с ЛПВП – связь прямая, высокой тесноты ($\rho = 0,72, p < 0,001^*$);
- 12) с ВТОТ - связи не наблюдалось ($p = 0,35$);
- 13) с VF – связь прямая, слабой тесноты ($\rho = 0,27, p = 0,02^*$);
- 14) с ECR до подсказки - связи не наблюдалось ($p = 0,38$);

- 15) с ECR после подсказки - связи не наблюдалось ($p=0,48$);
- 16) с ECR в сумме - связи не наблюдалось ($p=0,67$);
- 17) с CD – связь прямая, умеренной тесноты ($\rho = -0,23, p=0,04^*$);
- 18) с BDI-II - связь обратная, умеренной тесноты ($\rho = 0,36, p=0,001^*$);
- 19) с долей жировой массы - связь обратная, умеренной тесноты ($r_{xy}=0,51; p<0,001^*$);
- 20) с долей мышечной массы - связь прямая, умеренной тесноты ($\rho = 0,46, p<0,001^*$);
- 21) с долей висцеральной жира - связь обратная, высокой тесноты ($\rho = -0,76, p<0,001^*$);
- 22) с ОТ/рост – связь обратная, высокой тесноты ($r_{xy} = -0,72 p<0,001^*$);
- 23) с ТГ/глюкоза – связь обратная, слабой тесноты ($\rho = -0,29, p=0,008^*$).

На основе ранее сделанного корреляционного анализа и выявленных статистически значимых связей мы создали две прогностические модели зависимости уровня каждого из фосфотипов – p-Ser312-IRS1 и p-panTyр-IRS1. Для отбора факторов использовали метод исключения. Модель создавалась методом множественной линейной регрессии.

1. Наблюдаемая зависимость уровня p-Ser312-IRS1 описывается уравнением (1):

$$Y_{pS312IRS1} = 93,65 + 4,71 * X_{ИМТ} + 8,29 * X_{HbA1c} + 6,36 * X_{ТГ} + (-4,16 * X_{ДММ})$$

где $Y_{pS312IRS1}$ – уровень p-Ser312-IRS1, $X_{ИМТ}$ – индекс массы тела (кг/м²), X_{HbA1c} – уровень гликированного гемоглобина, %, $X_{ТГ}$ – уровень триглицеридов (ммоль/л), $X_{ДММ}$ – доля мышечной массы (%).

Исходя из полученной модели мы можем прогнозировать следующие пункты:

- увеличение ИМТ на 1 кг/м² приведет к увеличению p-Ser312-IRS1 на 4,71;
- увеличение HbA1c на 1% приведет к увеличению p-Ser312-IRS1 на 8,29;
- увеличение уровня ТГ на 1 ммоль/л год ведет к приросту p-Ser312-IRS1 на 6,36;
- снижение доли мышечной массы на 1% ведет к приросту p-Ser312-IRS1 на 3,76; Каждое утверждение применимо при условии неизменных значений остальных факторов.

Полученная регрессионная модель характеризуется коэффициентом корреляции $r_{xy} = 0,808$, что соответствует высокой тесноте связи по шкале Чеддока. Уровень значимости составил $p < 0,001$. Исходя из значения коэффициента детерминации, факторы, включенные в модель, определяют **65,2%** дисперсии уровня p-Ser312-IRS1.

2. Наблюдаемая зависимость уровня p-panTyр-IRS1 описывается уравнением:

$$Y_{ppTIRS1} = 111,51 + (-5,62 * X_{TG}) + 36,17 * X_{ЛПВП} + (-8,11) * X_{ЛПНП} + 1,47 * X_{ДММ} + (-3,54 * X_{ДВЖ}) + 36,92 * X_{TG-гл}$$

где $Y_{ppTIRS1}$ – уровень p-panTyr-IRS1, X_{TG} – уровень триглицеридов (ммоль/л), $X_{ЛПВП}$ – уровень ЛПВП (ммоль/л), $X_{ЛПНП}$ – уровень ЛПНП (ммоль/л), $X_{ДММ}$ – доля мышечной массы (%), $X_{ДВЖ}$ – доля висцерального жира, 10 см^2 , $X_{TG-гл}$ – индекс ТГ/глюкоза, ммоль/л.

Исходя из полученной модели мы можем прогнозировать следующие пункты:

- увеличение уровня ТГ на 1 ммоль/л ведет к снижению p-panTyr-IRS1 на 5,62;
- увеличение уровня ЛПВП на 1 ммоль/л ведет к увеличению p-panTyr-IRS1 на 36,17;
- увеличение уровня ЛПНП на 1 ммоль/л ведет к снижению p-panTyr-IRS1 на 8,11;
- увеличение доли мышечной массы на 1% ведет к увеличению p-panTyr-IRS1 на 1,47;
- увеличение доли висцерального жира на 10 см^2 ведет к снижению p-panTyr-IRS1 на 3,54;
- увеличение индекса ТГ/глюкоза на 1 ммоль/л ведет к приросту p-panTyr-IRS1 на 36,92.

Каждое утверждение применимо при условии неизменных значений остальных факторов.

Полученная регрессионная модель характеризуется коэффициентом корреляции $r_{xy} = 0,885$, что соответствует высокой тесноте связи по шкале Чеддока. Уровень значимости составил $p < 0,001$. Исходя из значения коэффициента детерминации, факторы, включенные в модель, определяют **78,3%** дисперсии уровня p-panTyr-IRS1.

Таким образом, нами были обнаружены связи между показателями метаболического здоровья и мозговыми фосфотипами IRS1, однако связи с когнитивной функцией и наличием депрессии отсутствовали либо были умеренными. Также была выявлена зависимость обоих уровней фосфотипов IRS1 от показателей метаболического здоровья с высокой долей дисперсии.

Выводы

Когнитивная функция и наличие депрессии не имеют либо имеют очень слабую корреляционную связь с p-Ser312-IRS P-panTyr-IRS1 и не могут служить предикторами их уровня. При высоких показателях ИМТ, гликированного гемоглобина, триглицеридов и низкой доле мышечной массы следует ожидать более высокие значения p-Ser312-IRS1. При высоких значениях триглицеридов, ЛПНП, доли висцерального жира и низких значениях ЛПВП, доли мышечной

массы, индекса ТГ/глюкоза следует ожидать более низкие значения p-panTyr-IRS1.

Литература

1. Benedict, C., & Grillo, C. A. (2018). Insulin Resistance as a Therapeutic Target in the Treatment of Alzheimer's Disease: A State-of-the-Art Review. *Frontiers in Neuroscience*, 12.
2. Castilla-Ortega, E., Pedraza, C., Estivill-Torrús, G., and Santín, L. (2011). When is adult hippocampal neurogenesis necessary for learning? Evidence from animal research. *Rev. Neurosci.* 22, 267–283. doi: 10.1515/RNS.2011.027
3. Catalán, V., Gómez-Ambrosi, J., Rodríguez, A., Ramírez, B., Andrada, P., Rotellar, F. Frühbeck, G. (2014). Expression of S6K1 in human visceral adipose tissue is upregulated in obesity and related to insulin resistance and inflammation. *Acta Diabetologica*, 52(2), 257–266.
4. Chandrasekaran, P., Weiskirchen, R. Cellular and Molecular Mechanisms of Insulin Resistance / *Curr. Tissue Microenviron.* 2024. Rep. 5. Vol. 79–90.
5. Cordell A., C. B., Borson, S., Boustani, M., Chodosh, J., Reuben, D., Verghese, J. Fried, L. B. (2013). Alzheimer's Association recommendations for operationalizing the detection of cognitive impairment during the Medicare Annual Wellness Visit in a primary care setting. *Alzheimer's & Dementia*, 9(2), 141–150.
6. De la Monte, S.M. Insulin Resistance and Neurodegeneration: Progress Towards the Development of New Therapeutics for Alzheimer's Disease. *Drugs* 77, 47–65 (2017).
7. Gairola A, Prajapati A K, Mansuri M, Insulin resistance and neurodegenerative diseases. *IP Int J Compr Adv Pharmacol* 2024;9(2):87-90
8. Gancheva, S., Koliaki, C., Bierwagen, A., Nowotny, P., Heni, M., Fritsche, A., Roden, M. (2015). Effects of Intranasal Insulin on Hepatic Fat Accumulation and Energy Metabolism in Humans. *Diabetes*, 64(6), 1966–1975.
9. Havrankova, J., Roth, J., Brownstein, M. J. Concentrations of insulin and of insulin receptors in the brain are independent of peripheral insulin levels / *J. Clin. Invest.* Vol. 64. P. 636–642
10. Heni M., Wagner R., Willmann C., Jaghutriz B., Vosseler A., Kübler C.; Hund V., Scheffler K., Peter A., Häring H-A., Preissl H., Kullmann S., Fritsche. Insulin Action in the Hypothalamus Increases Second-Phase Insulin Secretion in Humans. *Neuroendocrinology* (2020) 110 (11-12): 929–937. <https://doi.org/10.1159/000504551>
11. Heni, M., Wagner, R., Kullmann, S., Preissl, H., & Fritsche, A. (2015). Response to Comment on Heni et al. Central Insulin Administration Improves

- Whole-Body Insulin Sensitivity via Hypothalamus and Parasympathetic Outputs in Men. *Diabetes* 2014;63:4083–4088. *Diabetes*, 64(6), e8–e9.
12. Hirosumi, J., Tuncman, G., Chang, L., Görgün, C. Z., Uysal, K. T., Maeda, K., Hotamisligil, G. S. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature*, 420(6913), 333–336.
 13. Hölscher, C. (2020). Brain insulin resistance: role in neurodegenerative disease and potential for targeting. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 1–16.
 14. Hong, C.-T.; Chen, K.-Y.; Wang, W.; Chiu, J.-Y.; Wu, D.; Chao, T.-Y.; Hu, C.-J.; Chau, K.-Y.D.; Bamodu, O.A. Insulin Resistance Promotes Parkinson's Disease through Aberrant Expression of α -Synuclein, Mitochondrial Dysfunction, and Deregulation of the Polo-Like Kinase 2 Signaling. *Cells* 2020, 9, 740
 15. Ijuin, M., Homma, A., Mimura, M., Kitamura, S., Kawai, Y., Imai, Y., & Gondo, Y. (2008). Validation of the 7-Minute Screen for the Detection of Early-Stage Alzheimer's Disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 25(3), 248–255.
 16. Jaeschke A., M.P. Czech, R.J. Davis, An essential role of the JIP1 scaffolding protein for JNK activation in adipose tissue, *Genes Dev.* 18 (2004) 1976–1980.
 17. Jorgen F.P. Wojtaszewski, Higaki Ya., Hirshman M., M. Michael D., Dufresne S., Kahn R., Goodyear L. Exercise modulates postreceptor insulin signaling and glucose transport in muscle-specific insulin receptor knockout mice/ *J Clin Invest.* 1999. Vol.104(9). P. 1257–1264
 18. Kellar, D., & Craft, S. (2020). Brain insulin resistance in Alzheimer's disease and related disorders: mechanisms and therapeutic approaches. *The Lancet Neurology*, 19(9), 758–766.
 19. Lyra e Silva NM, Lam MP, Soares CN, Munoz DP, Milev R and De Felice FG (2019) Insulin Resistance as a Shared Pathogenic Mechanism Between Depression and Type 2 Diabetes. *Front. Psychiatry* 10:57.
 20. Manpreet K. Singh, Sara M. Leslie, Mary Melissa Packer, Yevgeniya V. Zaiko, Owen R. Phillips, Elizabeth F. Weisman, Danielle M. Wall, Booil Jo, Natalie Rasgon. Brain and behavioral correlates of insulin resistance in youth with depression and obesity. *Hormones and Behavior*. Vol. 108. 2019, P. 73-83
 21. O'Neill HM. AMPK and Exercise: Glucose Uptake and Insulin Sensitivity. *Diabetes Metab J.* 2013;37(1):1-21.
 22. Patnode CD, Perdue LA, Rossom RC, et al. Screening for Cognitive Impairment in Older Adults: An Evidence Update for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2020 Feb. (Evidence Synthesis, No. 189.)
 23. Plomgaard, P., Hansen, J. S., Ingerslev, B., Clemmesen, J. O., Secher, N. H., van Hall, G., Henriksen, M. (2018). Nasal insulin administration does not affect hepatic glucose production at systemic fasting insulin levels. *Diabetes, Obesity and Metabolism*.

24. Posner, B. I., Kelly, P. A., Shiu, R. P. C., Friesen, H. G.. Studies of insulin, growth hormone and prolactin binding: Tissue distribution, species variation and characterization / *Endocrinology*. 1974. Vol. 95. P. 521–531.
25. S.H. Um, F. Frigerio, M. Watanabe, F. Picard, M. Joaquin, M. Sticker, S. Fumagalli, P.R. Allegrini, S.C. Kozma, J. Auwerx, G. Thomas, Absence of S6K1 protects against age- and diet-induced obesity while enhancing insulin sensitivity, *Nature* 431 (2004) 200–205.
26. S.H. Um, F. Frigerio, M. Watanabe, F. Picard, M. Joaquin, M. Sticker, S. Fumagalli, P.R. Allegrini, S.C. Kozma, J. Auwerx, G. Thomas, Absence of S6K1 protects against age- and diet-induced obesity while enhancing insulin sensitivity, *Nature* 431 (2004) 200–205
27. Scherer, T., Sakamoto, K., & Buettner, C. (2021). Brain insulin signalling in metabolic homeostasis and disease. *Nature Reviews Endocrinology*, 17(8), 468–483
28. Scherer, T., Wolf, P., Smajis, S., Gaggini, M., Hackl, M., Gastaldelli, A., Krebs, M. (2017). Chronic Intranasal Insulin Does Not Affect Hepatic Lipids but Lowers Circulating BCAAs in Healthy Male Subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 102(4), 1325–1332.
29. Shum, M., Bellmann, K., St-Pierre, P., & Marette, A. (2016). Pharmacological inhibition of S6K1 increases glucose metabolism and Akt signalling in vitro and in diet-induced obese mice. *Diabetologia*, 59(3), 592–603
30. Spinelli, M., Fusco, S., & Grassi, C. (2019). Brain Insulin Resistance and Hippocampal Plasticity: Mechanisms and Biomarkers of Cognitive Decline. *Frontiers in Neuroscience*, 13. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00788>
31. Watanabe M., Hayasaki H, Tamayama T., Shimada M. Histologic distribution of insulin and glucagon receptors / *Braz J Med Biol Res*. 1998. Vol. 31(2). P. 243-256.
32. White MF: IRS proteins and the common path to diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 283: E413–E422, 2002.
33. Xiao, C., Dash, S., Stahel, P., & Lewis, G. F. (2017). Effects of Intranasal Insulin on Triglyceride-Rich Lipoprotein Particle Production in Healthy Men. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 37(9), 1776–1781.