



Влияние фактора некроза опухоли α на организацию нейронных сетей и когнитивные функции больных хронической ишемией мозга

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

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Аннотация

Введение. Процессы когнитивного снижения, характерные для лиц пожилого и старческого возраста, а также для больных с хронической сосудистой недостаточностью, происходят с участием провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкин-6 и др.

Цель работы — изучить ассоциацию ФНО- α с организацией нейросетей и когнитивных функций у больных с хронической ишемией мозга (ХИМ).

Материалы и методы. Обследован 101 больной с ХИМ (50–85 лет, мужчины и женщины), у которых оценивали содержание ФНО- α в слюне во время выполнения когнитивных тестов. У 55 больных изучали состояние нейросетей покоя с помощью функциональной магнитно-резонансной терапии.

Результаты. После выполнения когнитивных тестов содержание ФНО- α в слюне увеличивалось на $17,6 \pm 6,2$ пг/мл. У половины больных с ХИМ старше 60 лет отмечен значительный рост уровня ФНО- α . Этот цитокин коррелировал с отсроченным воспроизведением слов и отношением отсроченного воспроизведения к непосредственному выполнению теста Лурия на вербальную память. Изменение содержания ФНО- α в слюне синхронизировано с состоянием нейросетей покоя, главным образом с салиентной сетью. Рост уровня ФНО- α сопровождался появлением большего числа негативных коннективностей, чем при более низких значениях ФНО- α (менее 80 пг/мл). Коннективности, чувствительные к ФНО- α , коррелировали с когнитивными тестами — не только мнестическими, но и с Монреальской шкалой оценки когнитивных функций, показателями теста вербальной беглости и др.

Обсуждение. В работе найдены два существенных факта: увеличение содержания ФНО- α в слюне при выполнении когнитивных функций и снижение успешности выполнения когнитивных функций с ростом этого цитокина. Центральный механизм реализации этой закономерности включает перестройку салиентной сети: появление дополнительного числа негативных связей внутри коннективной организации салиентной нейросети правого полушария.

Заключение. Изменение содержания ФНО- α в слюне влияет на коннективность нейросетей покоя, главным образом на салиентную сеть.

Ключевые слова: фактор некроза опухоли; нейросети; когнитивная функция; слюна; коннективность

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, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. ФГБНУ «Научный центр неврологии». E-mail: fvf@mail.ru. Фокин В.Ф.

Для цитирования: Фокин В.Ф., Шабалина А.А., Пономарева Н.В., Коновалов Р.Н., Медведев Р.Б., Лагода О.В., Кротенкова М.В., Танащян М.М. Влияние фактора некроза опухоли α на организацию нейронных сетей и когнитивные функции больных хронической ишемией мозга. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2022; 16(3): 34–40.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.3.4>

Поступила 30.01.2022 / Принята в печать 28.03.2022 / Опубликовано 30.09.2022

Effects of tumor necrosis factor α on the structure of brain networks and cognitive functions in patients with chronic cerebral ischemia

Vitaliy F. Fokin, Alla A. Shabalina, Natalia V. Ponomareva, Rodion N. Kononov, Roman B. Medvedev, Olga V. Lagoda, Marina V. Krotchenkova, Marine M. Tanashyan

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. The processes of cognitive decline, which are typical for elderly and senile people, as well as for patients with chronic cerebral circulation insufficiency, involve pro-inflammatory cytokines, such as tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin-6, etc.

The aim of this work was to study the association of TNF- α with brain network structure and cognitive functions in patients with chronic cerebral ischemia (CCI).

Materials and methods. We examined 101 patients with CCI (50–85 years old, men and women) who were assessed for the saliva levels of TNF- α during cognitive testing. The status of resting-state networks was analyzed in 55 patients using functional magnetic resonance therapy.

Results. After cognitive tasks, the saliva level of TNF- α increased by 17.6 ± 6.2 pg/mL. Half of the CCI patients older than 60 years showed a significant increase in the level of TNF- α . This cytokine correlated with delayed word recall and the ratio of delayed recall to their performance on the Luria Memory Words Test. The change in TNF- α saliva levels correlated with the status of the resting-state network, mainly with the salience network. An increase in TNF- α levels was associated with a higher frequency of negative correlations than at lower values of TNF- α (less than 80 pg/mL). TNF- α -sensitive connectivities correlated with cognitive tasks, not only memory tests, but also with the Montreal Cognitive Assessment Scale, verbal fluency test scores, etc.

Discussion. The study revealed two significant facts: an increase in the TNF- α saliva level during cognitive performance and a lower success rate of cognitive performance associated with an increase in the levels of this cytokine. The central mechanism for the implementation of this relationship includes the restructuring of the salience network, namely the additional increase of negative correlations within the connective structure of the salience neural network of the right hemisphere.

Conclusions. A change in the saliva level of TNF- α affects the connectivity of resting-state networks, mainly the salience network

Keywords: tumor necrosis factor; neural networks; cognitive function; saliva; connectivity

Source of funding. This 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: 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye shosse, 80. Research Center of Neurology. E-mail: vfv@mail.ru. Fokin V.F.

For citation: Fokin V.F., Shabalina A.A., Ponomareva N.V., Kononov R.N., Medvedev R.B., Lagoda O.V., Krotchenkova M.V., Tanashyan M.M. Effects of tumor necrosis factor α on the structure of brain networks and cognitive functions in patients with chronic cerebral ischemia. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2022; 16(3): 34–40. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.3.4>

Received 30.01.2022 / Accepted 28.03.2022 / Published 30.09.2022

Введение

Анализ иммунных и других молекулярных механизмов неврологических заболеваний, связанных с нарушением когнитивных функций, является одним из ведущих направлений исследований в мире [1]. Фактор некроза опухоли (ФНО- α) относится к семейству провоспалительных цитокинов.

Цитокины — небольшие информационные молекулы иммунной системы, которые обеспечивают согласованность действия иммунной, эндокринной и нервной систем в нормальных условиях и в ответ на патологические воздействия. Роль цитокинов в иммунной системе неспецифична, т.к. воспаление, в котором участвуют цитокины, имеет место при многих заболеваниях центральной нервной системы (ЦНС). В ЦНС цитокины секретируются нейронами, микроглией, астроцитами [2]. Неинфекционные процессы воспаления в мозге обусловлены, в частности, ишемией, недостаточным кровоснабжением, поэтому роль цитокинов велика при хронической ишемии головного мозга (ХИМ) [3].

Провоспалительные цитокины, включая ФНО- α , индуцируются окислительным стрессом [4]. Нейроэндокринные реакции на психологические стрессоры влияют на немедленную и долгосрочную регуляцию воспалительных цитокинов в головном мозге. После психологического стресса катехоламины и глюкокортикоиды играют решающую роль в регуляции цитокинов головного мозга. При стрессе наибольшие изменения содержания ФНО- α наблюдались в префронтальной коре, гипоталамусе и гиппокампе [5]. Психологический стресс значительно увеличивает продукцию ФНО- α , интерлейкина (ИЛ)-6, антагониста рецепторов ИЛ-1 (ИЛ-1Ra). Чувствительные к стрессу испытуемые во время развития стрессового состояния имели значительно более высокую продукцию ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1Ra, чем испытуемые с низким восприятием стресса.

Выработка цитокинов, вызванная психологическим стрессом, может играть определённую роль в нейродегенератив-

ных изменениях в головном мозге [6]. ФНО- α пересекает интактный гематоэнцефалический барьер посредством рецептор-опосредованной транспортной системы, активность которой повышается при травме и воспалении ЦНС. ХИМ сопровождается множественными мелкими ишемическими очагами, усиливающими проницаемость ГЭБ для ФНО- α [7]. ФНО- α присутствует в спинномозговой жидкости здоровых людей [8].

Наряду с другими цитокинами ФНО- α принимает участие в организации когнитивных процессов. Имеющиеся в настоящее время данные показывают, что цитокины ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α на молекулярном уровне играют роль в сложных когнитивных процессах, таких как синаптическая пластичность, нейрогенез, нейромодуляция. Результаты свидетельствуют о существовании цитокиновых механизмов когнитивных функций, которые демонстрируют важную роль цитокинов в молекулярных и клеточных механизмах, обеспечивающих обучение и память [9–11].

Цель работы — изучить ассоциацию ФНО- α с организацией нейросетей и когнитивных функций у больных с ХИМ.

Материалы и методы

В исследовании, одобренном для проведения локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН, участвовал 101 больной (32 мужчины и 69 женщин) в возрасте 50–85 лет с ХИМ. Обследованные отличались друг от друга, в основном, по количественным характеристикам нарушения памяти, работоспособности, раздражительности, проявлений стволовой симптоматики и т.д. Основные этиологические причины ХИМ: атеросклероз, артериальная гипертензия (включая гипертоническую болезнь), венозная недостаточность, диабетическая ангиопатия, васкулиты различной этиологии, заболевания крови и т.д.

Критерии включения: стадия начальных проявлений и субкомпенсации ХИМ; пациенты, не нуждающиеся в повседневной жизни в постоянной опеке со стороны окружающих [12–14]. **Критерии исключения:** деменция выражен-

ностью 1 балл и более по клинически-рейтинговой шкале деменции [15], наличие в анамнезе острых нарушений мозгового кровообращения, черепно-мозговых травм, тяжёлая кардиальная, метаболическая патология (сахарный диабет 2-го типа), почечная недостаточность, некомпенсированные нарушения функций щитовидной железы. Все пациенты были правшами.

Уровень ИЛ определяли в слюне после выполнения когнитивных тестов, включавших тест Лурия на вербальную память [17]. В этом тесте больные воспроизводили запомненные слова сразу после называния экспериментатором 10 слов, эта процедура повторялась 5 раз. Затем после выполнения арифметического теста на вычитание (от 100 по 7) больные воспроизводили запомненные слова. Кроме этого пациенты выполняли тест вербальной беглости на ассоциативную память: называние максимального количества слов на три предложенные экспериментатором буквы в течение 1 минуты на каждую букву. Ментальное утомление оценивали по нормированной разности ассоциаций на 1-ю и 3-ю буквы. Состояние когнитивных функций определяли по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCa).

Для исследования уровня ФНО- α у больных с ХИМ без патологии ротовой полости и с санированной рото/носоглоткой не позже чем через 10 мин после выполнения когнитивных тестов производили сбор слюны в пробирку объёмом не менее 1,5 мл. Больные не употребляли алкоголь в течение недели, не пили чай или кофе за 1 ч до забора слюны, за 10 мин до этого прополаскивали рот водой. Образцы слюны, загрязнённые кровью, исключали из исследования. Протокол исследований описан ранее [18]. Слюну исследовали твёрдофазным иммуноферментным методом (ELISA) сэндвич-типа при помощи наборов реагентов «R&D Systems» и «Вектор-Бест». При всех исследованиях использовали калибраторы фирм — производителей реагентов с дополнительно приобретёнными калибраторами. Определение проводилось в дублях на плащечном ридере «VICTOR 2» («Perkin Elmer») с использованием контрольных образцов с низким и высоким содержанием исследуемых параметров.

Функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) покоя головного мозга в последовательности T2* для получения BOLD-сигнала проводилась на магнитно-резонансном томографе «Magnetom Verio» («Siemens») с величиной магнитной индукции 3 Т (TR = 2400 мс, TE = 30 мс, угол наклона 90°, толщина срезов 3 мм, FOV = 192). Исследуемым предлагалась инструкция: максимально расслабиться, лежать спокойно с закрытыми глазами (для исключения стимулирования зрительной системы) и не думать ни о чём конкретном.

С помощью фМРТ покоя исследовали коннективность нейросетей мозга. Проводили сравнение коннективности в двух группах больных, отличающихся по содержанию ФНО- α — более 80 пг/мл и менее 80 пг/мл. Оценивали разность коннективностей двух групп больных и в каждой из групп по стандартизированному коэффициенту регрессии с поправкой уровня значимости на множественность сравнений (pFDR — false discovery rate).

Данные МРТ обрабатывали в программе «SPM12» в среде Matlab [16]. Для изучения коннективности использовали приложение «CONN-18b», находящееся в Toolbox программы «SPM-12».

Статистические оценки когнитивных функций и содержания ФНО- α в слюне были реализованы с помощью пакета «Statistica v.12» («Dell»). Вычисляли средние арифметические, дисперсии, стандартные ошибки, коэффициенты корреляции Пирсона, нормальность распределения оценивали по методу Шапиро–Уилка.

Письменное информированное согласие на проведение исследования было получено от всех пациентов и их законно уполномоченных представителей. Исследование одобрено местным этическим комитетом.

Результаты

Содержание ФНО- α в слюне различалось до и после выполнения когнитивных тестов. Выполнение когнитивных тестов увеличивало содержание ФНО- α на $17,6 \pm 6,2$ пг/мл ($p = 0,007$). ФНО- α , взятый до когнитивной нагрузки, не коррелировал с успешностью выполнения когнитивных тестов. В частности, коэффициент корреляции уровня ФНО- α с отсроченным воспроизведением слов был равен 0,1 ($p = 0,95$), в то время как этот же показатель статистически достоверно коррелировал со значением ФНО- α , полученным после выполнения когнитивного теста ($r = -0,51$; $p = 0,008$). Поэтому в дальнейшем мы использовали данные ФНО- α , взятые после выполнения когнитивных тестов, всего у 72 пациентов.

У больных с ХИМ с возрастом достоверно меняется распределение ФНО- α : до 60 лет содержание ФНО- α в слюне не превышает 80 пг/мл, после 60 лет примерно у половины больных содержание ФНО- α выше (рис. 1, А). У больных с ХИМ до 60 лет ($n = 18$) среднее, дисперсия и стандартная ошибка ФНО- α равны 53,8; 14,7 и 3,5 пг/мл соответственно, а для лиц старше 60 лет ($n = 66$) — 89,0; 51,3 и 6,3 пг/мл (рис. 1, В).

У больных старше 60 лет не выявлена связь возраста и содержания ФНО- α в слюне и ($n = 56$; $F = 2,6$; $p = 0,11$). Увеличение содержания ФНО- α в слюне связано с негативным влиянием на когнитивные функции. При более высокой концентрации ФНО- α снижается соотношение между отсроченным воспроизведением слов и их непосредственным воспроизведением (рис. 2). Существует также достоверная корреляция ФНО- α с отсроченным воспроизведением слов и отношением отсроченного запоминания к непосредственному: $r = -0,47$; $p = 0,012$ и $r = -0,48$; $p = 0,011$ соответственно.

Взаимосвязь уровня ФНО- α в слюне с когнитивными функциями отражается в различной связанности структурных и функциональных областей мозга больных с ХИМ (рис. 3). Достоверно отлична от нуля, с учётом множественности сравнений, разность коннективностей обнаружена при сравнении показателя при низком (< 80 пг/мл) и при высоком уровне ФНО- α (≥ 80 пг/мл). Группы больных старше 60 лет с низким и высоким содержанием ФНО- α не различались по возрасту: $68,0 \pm 1,1$ и $70,7 \pm 1,2$ года ($p = 0,11$).

На рис. 3 видно, что существует некоторое число коннективностей, различающихся при высоком и низком уровнях ФНО- α (выше и ниже 80 пг/мл). Почти все они относятся к салиентной нейросети. Красным линиям соответствуют статистически значимые коннективности, преобладающие при низком (ниже 80 пг/мл) уровне ФНО- α в слюне, чис-

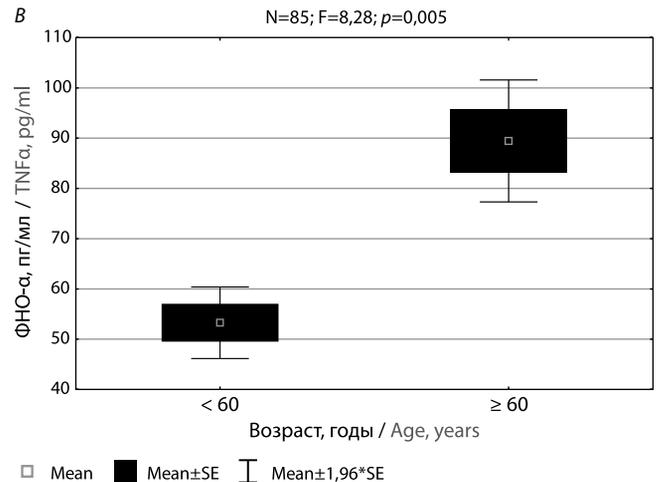
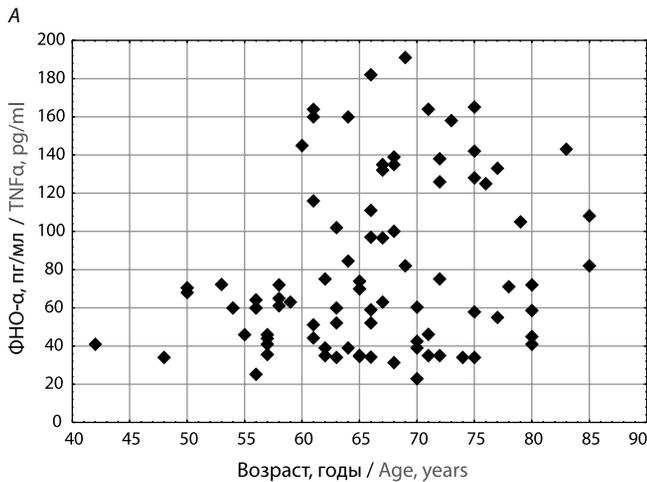


Рис. 1. Зависимость уровня ФНО-α от возраста больных с ХИМ.

A — возрастное распределение ФНО-α; *B* — статистические различия средних значений ФНО-α у больных разного возраста. *n* — число обследованных; *F* — критерий Фишера; *p* — уровень значимости.

Fig. 1. Correlation between TNF-α levels and the age of patients with CCI.

A — age distribution of TNF-α levels; *B* — difference between the mean values of TNF-α in patients of different age groups. *n* — number of examined patients; *F* — Fisher's exact test; *p* — significance level.

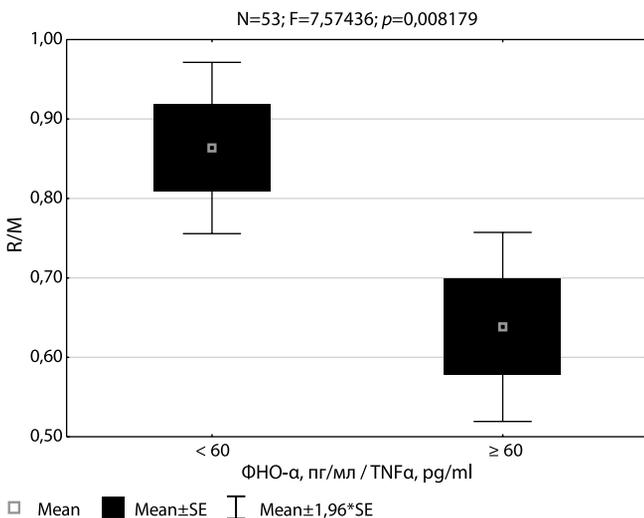


Рис. 2. Отношение отсроченного воспроизведения слов к непосредственному воспроизведению (R/M) в тесте Лурья в двух группах больных с ХИМ старше 60 лет с содержанием ФНО-α в слюне ниже и выше 80 пг/мл.

n — число обследованных; *F* — критерий Фишера; *p* — уровень значимости.

Fig. 2. The ratio of delayed word recall to immediate recall (R/M) in the Luria test in two groups of CCI patients older than 60 years with TNF-α saliva levels below and above 80 pg/mL.

n — number of examined patients; *F* — Fisher's exact test; *p* — significance level.

ленные статистические характеристики коннективностей приведены в табл. 1.

Из табл. 1 следует, что салиентная нейросеть чувствительна к содержанию ФНО-α. В табл. 1 представлены значения статистически значимых различий коннективностей, однако для полноты представлений необходимо знать исходные коннективности при низком и высоком содержании ФНО-α в слюне, чтобы определить характер влияния ФНО-α на сетевую организацию (табл. 2).

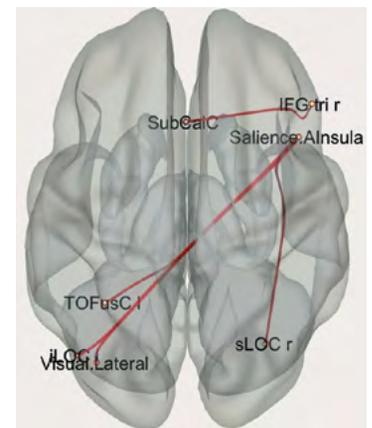


Рис. 3. Достоверно различающиеся коннективности в группах больных ХИМ с низким и высоким уровнем ФНО-α.

Salienc.AIinsula (anterior insula) — салиентная сеть в передней части островка; iLOC (inferior lateral occipital cortex) — нижняя часть боковой затылочной коры; sLOC (superior lateral occipital cortex) — верхняя часть боковой затылочной коры; VisualLateral — визуальная латеральная сеть; TOFusC (temporal occipital fusiform cortex) — височно-затылочная веретеновидная кора; SubCalC (subcallosal cortex) — подкаллозная кора; IFGtri (inferior frontal gyrus pars triangularis) — треугольная часть нижней лобной извилины; r и l — правое и левое полушария.

Fig. 3. Significantly different connectivity parameters in the groups of CCI patients with low and high levels of TNF-α.

Salienc.AIinsula (anterior insula) — salience network in the anterior insula; iLOC (inferior lateral occipital cortex) — the lower part of the lateral occipital cortex; sLOC (superior lateral occipital cortex) — the superior part of the lateral occipital cortex; VisualLateral — lateral visual network; TOFusC (temporal occipital fusiform cortex) — temporal-occipital fusiform cortex; SubCalC (subcallosal cortex) — subcallosal cortex; IFGtri (inferior frontal gyrus pars triangularis) — the triangular part of the inferior frontal gyrus; r and l — right and left hemispheres.

Из табл. 2 следует, что при низком уровне ФНО-α коэффициент регрессии (β) положителен, при высоком — отрицателен. Это отражается на общей архитектуре салиентной нейросети.

Таблица 1. Статистические характеристики разностей коннективностей, значимо отличающихся при низком и высоком уровне ФНО- α в слюне
Table 1. Statistical characteristics of connectivity parameters that differ significantly at low and high saliva levels of TNF α

Коннективности Connectivities	β	T	$p_{\text{некорр}}$	p_{FDR}
SubCalC—IFG tri r	0,23	4,26	0,0003	0,0417
Saliency.Alns r—Visual.Lateral l	0,28	4,13	0,0007	0,0484
Saliency.Alns r—iLOC l	0,31	3,84	0,0007	0,0484
Saliency.Alns r—TOFusC l	0,22	3,68	0,0011	0,0484
Saliency.Alns r—sLOCr	0,24	3,66	0,0012	0,0484

Примечание. β — коэффициент регрессии; T — t-критерий Стьюдента; $p_{\text{некорр}}$ — уровень значимости без поправки на множественность сравнений; p_{FDR} — уровень значимости с поправкой на множественность сравнений. FDR — false discovery rate. Остальные сокращения представлены в подписи к рис. 2.

Note. β — regression coefficient; T — Student's t-test; p_{na} — significance level without adjustment for multiple comparisons; p_{FDR} — significance level adjusted for multiple comparisons. FDR — false discovery rate. Other abbreviations are provided in the caption to Fig. 2.

Таблица 2. Статистические характеристики коннективностей, значимо различающихся при низком и высоком уровне ФНО- α в слюне
Table 2. Statistical characteristics of connectivity parameters that differ significantly at low and high saliva levels of TNF α

Коннективности Connectivities	ФНО- α < 80 пг/мл TNF α < 80 pg/mL		ФНО- α \geq 80 пг/мл TNF α \geq 80 pg/mL	
	β	p_{FDR}	β	p_{FDR}
SubCalC—IFG tri r	0,18	0,002834	-0,05	0,479142
Saliency.Alns r—Visual.Lateral l	0,10	0,217264	-0,18	0,060155
Saliency.Alns r—iLoc l	0,16	0,000425	-0,15	0,646181
Saliency.Alns r—TOFusC l	0,09	0,225287	-0,13	0,004141
Saliency.Alns r—sLOCr	0,00	0,970394	-0,24	0,001708

Таблица 3. Корреляция коннективностей салиентной сети правого полушария с характеристиками когнитивных функций у больных с ХИМ ($n = 27$)
Table 3. Correlation between the connectivities of the right hemisphere salience network and the characteristics of cognitive functions in patients with CCI ($n = 27$)

Коннективности/когнитивные функции Connectivities cognitive functions	Rep	R/M	VF	AS	MoCa
Sal.Alns r—Visual.Lateral l	0,45; $p = 0,018$		0,40; $p = 0,041$	0,48; $p = 0,011$	
Sal.Alns r—iLoc l				0,43; $p = 0,025$	
Sal.Alns r—TOFusC l	0,42; $p = 0,028$	0,38; $p = 0,49$	0,54; $p = 0,004$		0,43; $p = 0,031$
Sal.Alns r—sLOCr				0,38; $p < 0,05$	

Примечание. Rep — отсроченное воспроизведение слов; R/M — отношение отсроченного воспроизведения слов к непосредственному; VF — вербальная беглость; AS — коэффициент ментального утомления. Остальные обозначения, как в подписи к рис. 2. Приведены только статистически значимо отличающиеся от нуля ($p < 0,05$) значения коэффициентов корреляции.

Note. Rep — delayed word recall; R/M is the ratio of delayed word recall to immediate word recall; VF — verbal fluency; AS — coefficient of mental fatigue; MoCa — Montreal Cognitive Assessment Scale. Other abbreviations are the same as in the caption to Fig. 2. Only correlation coefficients that are significantly different from zero ($p < 0,05$) are provided.

Коннективности при низком и высоком содержании ФНО- α в слюне представлены на рис. 4.

В соответствии с табл. 2 на рис. 4 заметно увеличение числа негативных корреляций в салиентной сети при повышении уровня ФНО- α в слюне.

Коннективности салиентной сети отдельных больных имеют различные коэффициенты регрессии β , которые коррелируют с выраженностью когнитивных функций (табл. 3).

Из данных табл. 3 следует, что коннективности, представленные в правом полушарии участком салиентной сети в передней части островка, чувствительны к изменению уровня ФНО- α и коррелируют со многими когнитивными функциями.

Обсуждение

В ходе исследования обнаружены два существенных факта: увеличение содержания ФНО- α в слюне при выполнении

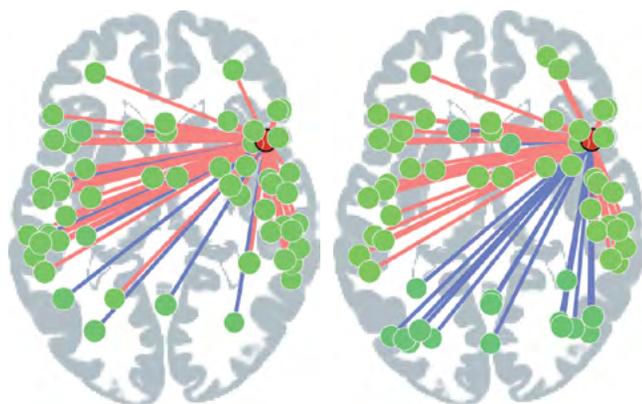


Рис. 4. Коннективности правой салиентной сети при низком — < 80 пг/мл (А) и высоком — ≥ 80 пг/мл (В) уровнях ФНО-α в слюне. В красном кружке (правое полушарие) — область салиентной сети в передней части островка. Вверху рисунка указан цвет позитивных (розовые линии) и негативных (голубые линии) коннективностей. Все коннективности достоверно отличались от нуля ($p_{FDR} < 0,05$).

Fig. 4. Connectivity of the right salience network at low — < 80 pg/mL (A) and high — ≥ 80 pg/mL (B) saliva levels of TNF-α. Red circle (right hemisphere) — the area of the salience network in the anterior part of the insula. In the upper part of the figure, the color of positive (pink lines) and negative (blue lines) connections is indicated. All connectivities were significantly different from zero ($p_{FDR} < 0.05$).

когнитивных функций и снижение успешности выполнения когнитивных функций с ростом этого цитокина. Аналогичные результаты были получены ранее в отношении ИЛ-1β и ИЛ-6 [11]. Центральный механизм реализации этой закономерности включает перестройку салиентной сети: появление дополнительного числа негативных корреляций внутри коннективной организации салиентной нейросети правого полушария. Эта часть сети, имея своим источником переднюю часть островка, распространяет свое влияние на оба полушария.

Салиентная сеть занимает особое место среди нейронных сетей, она в основном состоит из передней островковой части и дорсальной передней поясной коры. В настоящей работе часть салиентной сети, центральный узел которой находился в переднем островке правого полушария, была наиболее чувствительна к изменению содержания ФНО-α. Салиентная нейросеть способствует осуществлению множества сложных функций мозга, включая общение, социальное поведение и самосознание, посредством интеграции сенсорной, эмоциональной и когнитивной информации [19].

Изменение связности салиентной сети под влиянием ФНО-α, возможно, происходит за счёт подавления длительной потенциации [20, 21]. Это может быть одним из главных механизмов влияния ФНО-α на нервные клетки. В настоящей работе показано, что увеличение ФНО-α свя-

зано с затруднением перехода информации из кратковременной памяти в долговременную, поскольку снижается показатель отсроченного воспроизведения слов и уменьшается соотношение между отсроченным и непосредственным воспроизведением.

Рецепторы к ФНО-α экспрессируются в нейронах и глиальных клетках по всей ЦНС. Благодаря действию своих рецепторов ФНО-α может по-разному (нейропротективно и нейротоксически) воздействовать на нейроны. ФНО-α играет стимулирующую роль в эксайтотоксичности глутамата, как прямо, так и косвенно, ингибируя глиальные переносчики глутамата на астроцитах. Кроме того, ФНО-α оказывает прямое влияние на передачу глутамата, например, увеличивая экспрессию в синапсах рецепторов АМРА — разновидность рецепторов глутамата, которые участвуют в передаче быстрых возбуждающих сигналов между нейронами [21].

В работе также показано заметное увеличение ФНО-α у части больных с ХИМ старше 60 лет. Это может быть связано с усилением процессов воспаления из-за сосудистых нарушений в этот период. Возрастное увеличение уровня ФНО-α отмечали многие авторы, некоторые выявили отрицательную линейную связь между уровнем этого цитокина и объёмом серого вещества [22].

Работ по исследованию влияния воспалительных цитокинов на коннективность в нейросетях мозга относительно немного. Как правило, авторы отмечают снижение коннективности при развитии воспалительных процессов. В частности, в работе [23] у больных депрессией найдена в сети вентрального внимания и других сетях негативная взаимосвязь маркеров воспаления (С-реактивного белка и ИЛ-6) с показателями коннективности.

Заключение

После выполнения когнитивных тестов у больных с ХИМ в слюне увеличивалось содержание ФНО-α, более значительно — у пациентов старше 60 лет. Уровень ФНО-α в слюне коррелирует с отсроченным воспроизведением слов и отношением отсроченного воспроизведения к непосредственному при выполнении теста Лурия на вербальную память. Изменение содержания ФНО-α в слюне влияло на коннективность нейросетей покоя, главным образом на салиентную сеть. При более высоком уровне ФНО-α наблюдалось большее число негативных корреляций, чем при более низких значениях (< 80 пг/мл). Коннективности, чувствительные к ФНО-α, коррелировали с когнитивными тестами, не только мнестическими, но и с баллами по МоСа, вербальной беглостью и др. Механизмы влияния ФНО-α на организацию нейронных сетей могут быть связаны как с действием этого цитокина на длительную потенциацию, так и с его влиянием на глутаматергическую передачу.

Список источников / References

1. Сулина З.А., Иллариошкин С.Н., Пирадов М.А. Неврология и нейронауки — прогноз развития. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2007; 1(1): 5–9.
Suslina Z.A., Illarionovskiy S.N., Piradov M.A. Neurology and neurosciences — development forecast. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2007; 1(1): 5–9. (In Russ.)

2. Page M.J., Bester J., Pretorius E. The inflammatory effects of TNF-α and complement component 3 on coagulation. *Sci Rep*. 2018; 8(1): 1812. DOI: 10.1038/s41598-018-20220-8
3. Popa C., Netea M.G., van Riel P.L.C.M. et al. The role of TNF-α in chronic inflammatory conditions, intermediary metabolism, and cardiovascular risk. *J. Lipid Res*. 2007; 48(4): 751–762. DOI: 10.1194/jlr.R600021-JLR200

4. Vlahopoulos S., Boldogh I., Casola A., Brasier A.R. Nuclear factor-kappa B-dependent induction of interleukin-8 gene expression by tumor necrosis factor alpha: evidence for an antioxidant sensitive activating pathway distinct from nuclear translocation. *Blood*. 1999; 94(6): 1878–1789.
5. Johnson J.D., Barnard D.F., Kulp A.C., Mehta D.M. Neuroendocrine regulation of brain cytokines after psychological stress. *J. Endocr. Soc.* 2019; 3(7): 1302–1320. DOI: 10.1210/qs.2019-00053
6. Kim Y.K., Maes M. The role of the cytokine network in psychological stress. The role of the cytokine network in psychological stress. *Acta Neuropsychiatr.* 2003; 15(3): 148–155. DOI: 10.1034/j.1601-5215.2003.00026.x
7. Pan W., Kastin A.J. Tumor necrosis factor and stroke: role of the blood-brain barrier. *Prog. Neurobiol.* 2007; 83(6): 363–374. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2007.07.008
8. Steensberg A., Dalsgaard M.K., Secher N.H., Pedersen B.K. Cerebrospinal fluid IL-6, HSP72, and TNF-alpha in exercising humans. *Brain Behav. Immun.* 2006; 20(6): 585–589. DOI: 10.1016/j.bbi.2006.03.002
9. Bourgonjon JM, Cavanagh J. The role of cytokines in modulating learning and memory and brain plasticity. *Brain Neurosci. Adv.* 2020; 4: 2398212820979802. DOI: 10.1177/2398212820979802
10. McAfoose J., Baune V.T. Evidence for a cytokine model of cognitive function. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2009; 33(3): 355–366. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2008.10.005
11. Фокин В.Ф., Шабалина А.А., Пономарева Н.В. и др. Изменчивость интерлейкинов при когнитивной нагрузке у больных с хронической ишемией мозга. *Вестник РГМУ.* 2020; (6): 94–100. Fokin V.F., Shabalina A.A., Ponomareva N.V. et al. Interleukin dynamics during cognitive stress in patients with chronic cerebral ischemia. *Vestnik RGMU.* 2020; (6): 94–100. (In Russ.) DOI: 10.24075/vrgmu.2020.085
12. Танашян М.М., Максимова М.Ю., Домашенко М.А. Дисциркуляторная энцефалопатия. Путеводитель врачебных назначений. 2015; 2: 1–25. Tanashyan M.M., Maksimova M.Yu., Domashenko M.A. Encephalopathy. Guide to medical appointments. 2015; 2: 1–25. (In Russ.)
13. Батышева Т.Т., Артемова И.Ю., Вдовиченко Т.В. Хроническая ишемия мозга: механизмы развития и современное комплексное лечение. *Consilium medicum.* 2004; 3 (4).

Информация об авторах

- Фокин Виталий Федорович — д.б.н., проф., г.н.с. лаб. возрастной физиологии мозга и нейрокибернетики Института мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0003-2915-9384>
- Шабалина Алла Анатольевна — д.м.н., в.н.с., зав. отделом лабораторной диагностики Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0001-9604-7775>
- Пonomareva Наталья Васильевна — д.м.н., г.н.с., зав. лаб. возрастной физиологии мозга и нейрокибернетики Института мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0002-9771-0775>
- Коновалов Родион Николаевич — к.м.н., с.н.с. отд. лучевой диагностики Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0001-5539-245X>
- Медведев Роман Борисович — к.м.н., н.с. 1-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0003-3887-0418>
- Лагода Ольга Викторовна — к.м.н., с.н.с. 1-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0001-7562-4991>
- Кротенкова Марина Викторовна — д.м.н., зав. отделением лучевой диагностики Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0003-3820-4554>
- Танашян Маринэ Мовсесовна — д.м.н., проф., член-корреспондент РАН, зам. директора по научной работе, рук. 1-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

- Батышева Т.Т., Артемова И.Ю., Вдовиченко Т.В. Хроническая ишемия мозга: механизмы развития и современное комплексное лечение. *Consilium medicum.* 2004; 3 (4). (In Russ.)
14. Захаров В.В., Локшина А.Б. Когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии. *PMЖ.* 2009; (20): 1325–1331. Zakharov V.V., Lokshina A.B. Cognitive impairment in dyscirculatory encephalopathy. *RMZh.* 2009; (20): 1325–1331. (In Russ.)
15. Morris J.C. Clinical dementia rating: a reliable and valid diagnostic and staging measure for dementia of the Alzheimer type. *Int. Psychogeriatric.* 1997; (9 Suppl 1): 173–176. DOI: 10.1017/s1041610297004870
16. Whitfield-Gabrieli S., Nieto-Castanon A. Conn: a functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. *Brain Connect.* 2012; 2(3): 125–141. DOI: 10.1089/brain.2012.0073
17. Лурия А.Р. Лекции по общей психологии. СПб.; 2006; 320 с. Luriya A.R. Lectures on General Psychology. St. Petersburg; 2006; 320 p. (In Russ.)
18. La Fratta I., Tatangelo R., Campagna G. et al. The plasmatic and salivary levels of IL-1 β , IL-18 and IL-6 are associated to emotional difference during stress in young male. *Sci. Rep.* 2018; 8(1): 3031. DOI: 10.1038/s41598-018-21474-y
19. Seeley W.W. The salience network: a neural system for perceiving and responding to homeostatic demands. *J. Neurosci.* 2019; 39(50): 9878–9882. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1138-17.2019
20. Cunningham A.J., Murray C.A., O'Neill L.A. et al. Interleukin-1 beta (IL-1 beta) and tumor necrosis factor (TNF) inhibit long-term potentiation in the rat dentate gyrus *in vitro*. *Neurosci. Lett.* 1996; 203(1): 17–20. DOI: 10.1016/0304-3940(95)12252-4
21. Pickering M., Cumiskey D., O'Connor J.J. Actions of TNF-alpha on glutamatergic synaptic transmission in the central nervous system. *Exp. Physiol.* 2005; 90(5): 663–670. DOI: 10.1113/expphysiol.2005.030734
22. Lindbergh C.A., Casaleto K.B., Staffaroni A.M. et al. Systemic tumor necrosis factor-alpha trajectories relate to brain health in typically aging older adults. *J. Gerontol. A BiolSci. Med. Sci.* 2020; 75(8): 1558–1565. DOI: 10.1093/gerona/glz209
23. Aruldass A.R., Kitzbichler M.G., Morgan S.E. et al. Dysconnectivity of a brain functional network was associated with blood inflammatory markers in depression. *Brain Behav. Immun.* 2021; 98: 299–309. DOI: 10.1016/j.bbi.2021.08.226

Information about the authors

- Vitaliy F. Fokin — D. Sci. (Biol.), Prof., principal researcher, Laboratory of age-related physiology of the brain and neurocybernetics, Brain Research Institute, Research Center of Neurology, Moscow, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-2915-9384>
- Alla A. Shabalina — D. Sci. (Med.), leading researcher, Head, Department of laboratory diagnostics, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-9604-7775>
- Natalia V. Ponomareva — D. Sci. (Med.), principal researcher, Head, Laboratory of age-related physiology of the brain and neurocybernetics, Brain Research Institute, Research Center of Neurology, Moscow, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-9771-0775>
- Rodion N. Kononov — Cand. Sci. (Med.), senior researcher, Department of radiation diagnostics, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-5539-245X>
- Roman B. Medvedev — Cand. Sci. (Med.), researcher, 1st Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-3887-0418>
- Olga V. Lagoda — Cand. Sci. (Med.), senior researcher, 1st Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-7562-4991>
- Marina V. Krotenkova — D. Sci. (Med.), Head, Department of radiation diagnostics, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-3820-4554>
- Marine M. Tanashyan — Dr. Sci. (Med.), Professor, Corr. Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy director of science, Head, 1st Neurology department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.