

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83637>

Взаимосвязь когнитивных функций и нейронных сетей со скоростью кровотока по внутренней яремной вене у больных хронической ишемией мозга

© В.Ф. Фокин, Р.Б. Медведев, Н.В. Пономарева, Р.Н. Коновалов, О.В. Лагода,
М.В. Кротенкова, М.М. Танашян

Научный центр неврологии, Москва, Россия

Понимание возрастных и функциональных изменений венозного кровообращения головного мозга имеет решающее значение для разработки новых профилактических, диагностических и терапевтических подходов к сохранению здоровья мозга у пожилых людей. Хроническая ишемия мозга относится к числу широко распространенных социально значимых сосудистых заболеваний, обусловленных снижением уровня кровообращения. Для оценки роли венозного оттока по внутренним яремным венам в когнитивном снижении и работе нейросетей у больных хронической ишемией мозга (30 мужчин и 40 женщин, средний возраст 66,5 лет) исследовались когнитивные функции и организация нейросетей при высоком и низком состоянии мозгового венозного кровотока по внутренним яремным венам. Для оценки венозного оттока измерялась систолическая скорость кровотока по внутренним яремным венам. Более высокая скорость венозного оттока по ним сопряжена с более успешным выполнением теста Лурия на вербальную память. Более высокая или низкая скорость кровотока влияет на организацию нейросетей мозга. При его более высокой скорости преобладающие области нейронных сетей покоя (сеть пассивного режима работы мозга и салиентная сеть) локализованы в лобных отделах, при низкой — преобладающая нейросеть (лобно-теменная) расположена в левом полушарии. Состояние более быстрого и более медленного венозного оттока формирует нейронные сети, использующие разные нейронные образования, которые оказывают влияние на вербальную память. Реорганизация нейронных сетей в этом случае, по-видимому, является тем центральным механизмом, который ответствен за когнитивное снижение при хронической ишемии мозга (2 рис., 1 табл., библиография: 10 источников).

Ключевые слова: ангионеврология; внутренняя яремная вена; диагностика; когнитивные функции; нейросети; скорость кровотока; хроническая ишемия мозга.

Как цитировать:

Фокин В.Ф., Медведев Р.Б., Пономарева Н.В., Коновалов Р.Н., Лагода О.В., Кротенкова М.В., Танашян М.М. Взаимосвязь когнитивных функций и нейронных сетей со скоростью кровотока по внутренней яремной вене у больных хронической ишемией мозга // Известия Российской Военно-медицинской академии 2021. Т. 40. № 4. С. 107–112. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83637>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83637>

Interrelation of cognitive functions and neural networks with blood flow velocity through the internal jugular vein in patients with chronic cerebral ischemia

© Vitaly F. Fokin, Roman B. Medvedev, Natalia V. Ponomareva, Rodion N. Konovalov, Olga V. Lagoda, Marina V. Krotenkova, Marine M. Tanashyan

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Understanding age-related and functional changes in cerebral venous circulation is critical for the development of new preventive, diagnostic and therapeutic approaches to maintaining brain health in the elderly. Chronic cerebral ischemia is one of the widespread socially significant vascular diseases caused by a decrease in the level of blood circulation. To assess the role of venous outflow through the internal jugular veins in cognitive decline and neural networks in patients with chronic cerebral ischemia, 30 men and 40 women (average age 66.5 years), cognitive functions and organization of neural networks were studied at high and low levels of cerebral venous blood flow through the internal jugular veins. To assess the venous outflow, the systolic blood flow rate was measured by the internal jugular veins. A higher rate of venous outflow through internal jugular veins is associated with a more successful performance of the Luria test for verbal memory. A higher or lower blood flow rate affects the formation of neural networks of the brain. At a higher blood flow rate, the predominant areas of the resting neural networks (the passive mode network of the brain and the salient network) are localized in the frontal regions, at a low blood flow rate, the predominant neural network (frontal-parietal) is located in the left hemisphere. The state of faster and slower venous outflow forms neural networks using different neural formations that affect verbal memory. Reorganization of neural networks in this case, apparently, is the central mechanism responsible for cognitive decline in chronic cerebral ischemia (2 figs, 1 table, bibliography: 10 refs).

Keywords: angioneurology; blood flow velocity; chronic cerebral ischemia; cognitive functions; diagnostics; internal jugular vein; neural networks.

To cite this article:

Fokin VF, Medvedev RB, Ponomareva NV, Konovalov RN, Lagoda OV, Krotenkova MV, Tanashyan MM. Interrelation of cognitive functions and neural networks with blood flow velocity through the internal jugular vein in patients with chronic cerebral ischemia. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(4):107–112. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83637>

Received: 20.10.2021

Accepted: 07.11.2021

Published: 12.11.2021

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время растет понимание роли гемодинамики, влияющей на развитие когнитивных нарушений и деменцию в пожилом возрасте. Исследование влияния венозного кровообращения головы на когнитивные функции занимает относительно скромное место по сравнению с аналогичным изучением артериального кровоснабжения. Этому есть несколько причин, которые проанализированы в ряде работ [1]. Тем не менее венозная циркуляция головного мозга с низким давлением, низкой скоростью и большим объемом крови также играет важную роль в поддержании гомеостаза в центральной нервной системе. Изучение венозного кровообращения по внутренним яремным венам (ВЯВ) возможно в большей мере, чем изучение артериального кровотока, позволяет интегрально оценить общую интенсивность церебрального кровообращения [2]. Это особенно полезно при оценке распределенных когнитивных функций, например связанных с памятью. Существенным является вопрос, каким образом при недостатке кровообращения наблюдается снижение когнитивных функций. Это может быть один и тот же центральный механизм, но работающий с разной степенью интенсивности, или это разные механизмы, связанные с разной констелляцией нервных центров. Известно, что потребность в кислороде в коре и подкорке различна, например когда когнитивное снижение связано с перестройкой нейросетей на более устойчивые к недостатку кислорода констелляции, однако качество выполнения когнитивных функций при этом может снижаться [3].

В целом, понимание возрастных и функциональных изменений венозного кровообращения головного мозга имеет решающее значение для разработки новых профилактических, диагностических и терапевтических подходов к сохранению здоровья мозга у пожилых людей [2]. Хроническая ишемия мозга (ХИМ) относится к числу широко распространенных социально значимых сосудистых заболеваний, обусловленных снижением кровообращения [4].

Изучение центральных механизмов регуляции когнитивных функций в последнее время все чаще осуществляется с помощью анализа нейросетей, выделяемых с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ). Критерием для объединения различных нейронных образований в нейросеть является принцип синхронизации blood oxygen level dependent (BOLD)-сигналов. фМРТ выделяет структуры, синхронизирующие свою активность при определенном функциональном состоянии. В состоянии покоя выделено большое количество нейросетей, играющих существенную роль в когнитивном процессе, наиболее известные: сеть пассивного режима работы мозга, салиентная и фронто-темпоральная сети.

Цель работы: выделение нейросетей покоя, связанных с разным уровнем венозного кровотока по ВЯВ и сопряженных с когнитивными функциями у больных ХИМ.

МЕТОДИКА

В обследовании участвовали 30 мужчин и 40 женщин с ХИМ в возрасте от 51 до 85 лет, средний возраст $66,5 \pm 1,9$ года. Пациенты 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, а также васкулиты различной этиологии, заболевания крови и т. д. Критерии включения пациентов в исследование: соответствие I и II стадии дисциркуляторной энцефалопатии (стадии начальных проявлений и субкомпенсации); праворукость; оценка по шкале MoCa 26 и более баллов (при оценке менее 26 баллов для дальнейшей работы отбор пациентов, не нуждающихся в постоянной опеке со стороны окружающих в повседневной жизни) [5]. Критерии исключения: деменция (1 балл и более по клинически-рейтинговой шкале деменции (Clinical Dementia Rating Scale)); наличие в анамнезе острых нарушений мозгового кровообращения; черепно-мозговые травмы; тяжелая кардиальная, метаболическая (сахарный диабет 2-го типа) патология; почечная недостаточность; некомпенсированные нарушения функций щитовидной железы [6]. Современные представления о ХИМ изложены в ряде работ [7]. Все пациенты были правшами, методика определения латерализации описана ранее [8].

Для психометрического обследования проводили тест на вербальную память Лурии, адаптированный для больных с данным видом сосудистой патологии. Оценивали суммарное количество слов, которые запоминали пациенты при пяти повторениях последовательности из 10 слов [9].

Всем обследуемым проводилась фМРТ покоя головного мозга в последовательности T2* для получения BOLD — сигнала на магнитно-резонансном томографе Siemens Magnetom Verio с величиной магнитной индукции 3,0 Тесла. Исследуемым предлагалась инструкция: максимально расслабиться, лежать спокойно с закрытыми глазами (для исключения стимулирования зрительного анализатора) и не думать ни о чем конкретном. Препроцессинг данных МРТ проводился в программе SPM12 в среде MATLAB. Для изучения коннективности использовалось приложение CONN-18b, находящееся в toolbox программы SPM-12.

С помощью фМРТ покоя исследовалась коннективность нейросетей мозга у пациентов в состоянии спокойного бодрствования. Проводилось сравнение коннективности в двух группах пациентов, отличающихся по характеристикам медленной электрической активности (биполярной разности уровня постоянного потенциала головного мозга в лобном и затылочном отведениях). Коннективность, существующая между двумя образованиями мозга, численно равна коэффициенту регрессии BOLD-сигналов в них. Вычислялась разность коннективностей в группах с хорошим

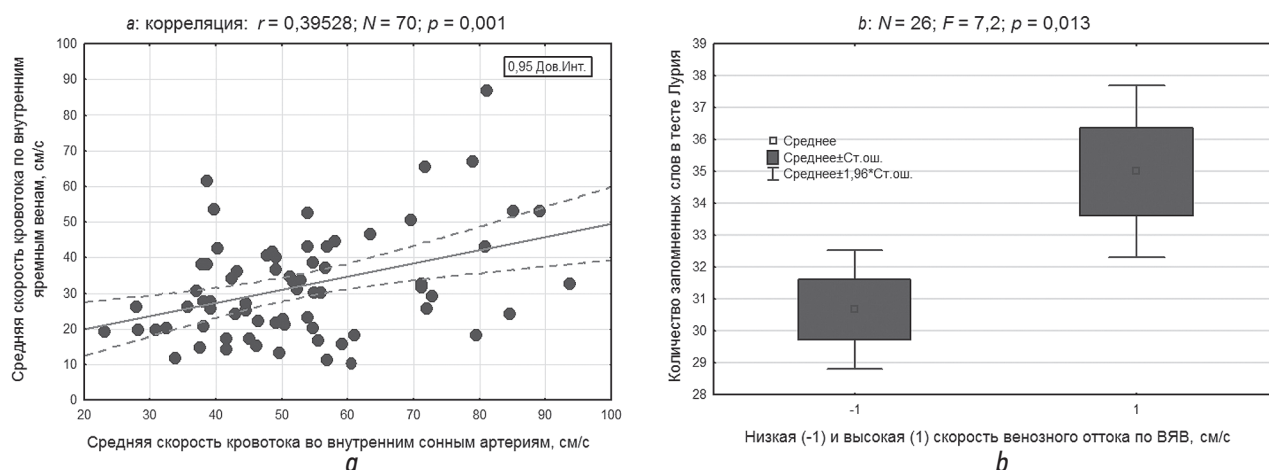


Рис. 1. Взаимосвязь скоростей церебрального венозного оттока, артериального кровотока (*a*) и вербальной памяти (*b*) у больных ХИМ, где r — коэффициент корреляции; N — количество испытуемых; p — уровень значимости; F — коэффициент Фишера

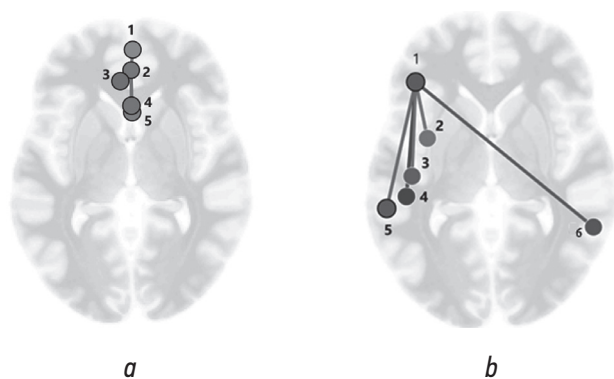


Рис. 2. Статистически значимо преобладающие коннективности в группе с нормальным венозным оттоком по сравнению с группой с низкой скоростью венозного оттока (*a*) и в группе с низким венозным оттоком по сравнению с группой с нормальным венозным кровообращением (*b*). Остальные объяснения в тексте; *a* (1 — Default Mode medial prefrontal cortex (Default Mode MPFC, 2 — Frontal Medial Cortex (MedFC), 3 — Paracingulate Gyrus (PaCiG), 4 — Salience Network anterior cingulate cortex (Salience ACC), 5 — Cingulate Gyrus anterior (AC)); *b* (1 — Fronto-Parietal NetWork, lateral prefrontal cortex (Fronto-Parietal LPFC, 2 — Insular Cortex (IC), 3 — Heschl's Gyrus (HG), 4 — Parietal Operculum (PO), 5 — Salience NetWork, supramarginal gyrus (Salience SMG), 6 — Temporooccipital part Middle Temporal Gyrus (toMTG))

и низким уровнями венозного оттока по стандартизованному коэффициенту регрессии с поправкой на множественность сравнений (false discovery rate (FDR)) [10].

Дуплексное сканирование. Оценивалась линейная и объемная скорость систолического и диастолического кровотока в средних мозговых и плечевых, правой и левой внутренних сонных артериях (ВСА), а также в ВЯВ. Цветовое дуплексное сканирование проводили на приборе Toshiba Viato. Исследование характера, величины систолической линейной и объемной скорости кровотока и индекса периферического сопротивления в артериях проводилось по общепринятой методике с помощью линейного датчика с частотой 5,0–12,0 МГц. Также оценивалась систолическая и диастолическая скорости кровотока по ВЯВ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Венозный отток по ВЯВ синхронизирован с артериальным кровотоком по магистральным артериям головы. На рис. 1, *a* показана статистически значимая корреляция двух основных сосудистых систем артериального и венозного кровотока: ВСА и ВЯВ. На рис. 1, *b* показано, что лучший венозный отток связан с более успешным выполнением когнитивных функций, в частности с лучшей вербальной памятью, по сравнению с соответственно более низкой скоростью венозного оттока.

Средняя систолическая скорость кровотока по правой и левой ВЯВ в группе с низкой скоростью венозного оттока составляла $21,2 \pm 1,1$ см/с, а при высокой — почти в два раза больше ($41,5 \pm 2,4$ см/с). При этом количество воспроизведенных слов в тесте Лурия составило $30,1 \pm 1,0$ слов при низкой скорости кровотока, а во второй группе с более высокой скоростью кровотока — $35 \pm 1,3$ слов. Теперь рассмотрим организацию нейросетей, преобладающих в группах с хорошей и плохой вербальной памятью. В группе пациентов с хорошей памятью преобладали коннективности, локализованные в лобной области, включая области сетей пассивного режима работы мозга и салиентную сеть. У испытуемых с плохим запоминанием основные коннективности сосредоточены в левом полушарии и связаны с лобно-теменной сетью (рис. 2).

Статистические характеристики коннективностей, представленных на рис. 2, *a* и *b*, приведены в таблице. Все выделенные коннективности статистически значимы с учетом FDR.

Таким образом, состояние более быстрого и более медленного венозного оттока формирует нейронные сети, использующие разные нейронные образования, которые оказывают влияние на вербальную память. Реорганизация нейронных сетей в этом случае, по-видимому, является тем центральным механизмом, который ответствен за когнитивное снижение при ХИМ.

Таблица. Статистические характеристики коннективностей, преобладающих при нормальном и сниженном венозном оттоке

Преобладающие коннективности	Значения <i>T</i> (26)	<i>p</i> (некорр.)	<i>p</i> (FDR)
Коннективности к рис. 2, <i>a</i>			
MedFC (2) — Salience.ACC (4)	4,03	0,0002	0,0309
MedFC (2) — PaCiG l (3)	3,74	0,0005	0,0309
MedFC (2) — Default Mode MPFC (1)	3,66	0,0006	0,0309
MedFC (2) — AC (5)	3,36	0,0012	0,0497
Коннективности к рис. 2, <i>b</i>			
FrontoParietal.LPFC (1) — PO l (4)	-5,27	0,0000	0,0140
FrontoParietal.LPFC (1) — toMTG r (6)	-4,12	0,0002	0,0317
FrontoParietal.LPFC (1) — Salience.SMG (5)	-3,65	0,0006	0,0318
FrontoParietal.LPFC (1) — HG l (3)	-3,53	0,0008	0,0422
FrontoParietal.LPFC (1) — IC l (2)	-3,33	0,0013	0,4361

Примечание. *T* — критерий Стьюдента; *p* (некорр.) — уровень значимости без поправки на FDR; *p* (FDR) — уровень значимости с поправкой на FDR. Остальные сокращения представлены в подрисуночных подписях к рис. 2

ВЫВОДЫ

1. Средняя скорость венозного оттока по ВЯВ статистически значимо коррелирует со скоростью артериального кровоснабжения во внутренним сонным артериям.

2. Более высокая скорость венозного оттока по ВЯВ сопряжена с более успешным выполнением теста Лурия на вербальную память.

3. Высокая и низкая скорость кровотока влияет на формирование различных нейросетей мозга. При более высокой скорости кровотока преобладающие нейронные сети покоя (сеть пассивного режима работы мозга и салиентная сеть) локализованы в лобных отделах, при низкой скорости кровотока преобладающая нейросеть (лобно-теменная) локализована в левом полушарии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Манвелов Л.С., Кадыков А.В. Венозная недостаточность мозгового кровообращения // Нервные болезни. 2007. № 2. С. 18–21.
2. Fulop G.A., Tarantini S., Yabluchanskiy A., et al. Role of age-related alterations of the cerebral venous circulation in the pathogenesis of vascular cognitive impairment // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. 2019. Vol. 316, No. 5. P. H1124–H1140. DOI: 10.1152/ajpheart.00776.2018
3. Schiffner R., Bischoff S.J., Lehmann T., et al. Underlying mechanism of subcortical brain protection during hypoxia and reoxygenation in a sheep model – Influence of α 1-adrenergic signalling // PLoS One. 2018. Vol. 13, No. 5. P. e0196363. DOI: 10.1371/journal.pone.0196363
4. Суслина З.А., Иллариошкин С.Н., Пирадов М.А. Неврология и нейронауки — прогноз развития // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2007. Т. 1, № 1. С. 5–9.
5. Танашян М.М., Максимова М.Ю., Домашенко М.А. Дисциркуляторная энцефалопатия // Путеводитель врачей назначений. Терапевтический справочник. 2015. Т. 2. С. 1–25.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование данной работы не проводилось.

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

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научного центра неврологии».

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

6. Morris J.C. Clinical dementia rating: a reliable and valid diagnostic and staging measure for dementia of the Alzheimer type // Int. Psychogeriatr. 1997. Vol. 9, Suppl. 1. P. 173–176; discussion 177–178. DOI: 10.1017/s1041610297004870
7. Батышева Т.Т., Артемова И.Ю., Вдовиченко Т.В., и др. Хроническая ишемия мозга: механизмы развития и современное комплексное лечение // Справочник поликлинического врача. 2004. Т. 3, № 4. С. 51–56.
8. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В. Технология исследования церебральной асимметрии. В кн.: Неврология XXI века. Диагностические лечебные и исследовательские технологии: Руководство для врачей. Современные исследовательские технологии в неврологии / под ред. М.А. Пирадова, С.Н. Иллариошкина, М.М. Танашян. Т. 3. М.: АТМО, 2015. С. 350–375.
9. Лурия А.Р. Лекции по общей психологии. СПб.: Питер, 2006. 320 с.
10. Whitfield-Gabrieli S., Nieto-Castanon A. Conn: a functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks // Brain Connect. 2012. Vol. 2, No. 3. P. 125–141. DOI: 10.1089/brain.2012.0073

REFERENCES

1. Manvelov LS, Kadykov AV. Venous insufficiency of cerebral circulation. *Nervous Diseases*. 2007;(2):18–21. (In Russ.)
2. Fulop GA, Tarantini S, Yabluchanskiy A, et al. Role of age-related alterations of the cerebral venous circulation in the pathogenesis of vascular cognitive impairment. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2019;316(5):H1124–H1140. DOI: 10.1152/ajpheart.00776.2018
3. Schiffner R, Bischoff SJ, Lehmann T, et al. Underlying mechanism of subcortical brain protection during hypoxia and reoxygenation in a sheep model – Influence of α 1-adrenergic signalling. *PLoS One*. 2018;13(5): e0196363. DOI: 10.1371/journal.pone.0196363
4. Suslina ZA, Illarionov SN, Piradov MA. Neurology and neuroscience – development prognosis. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2007;1(1):5–9. (In Russ.)
5. Tanashyan MM, Maksimova MYu, Domashenko MA. Dyscirculatory encephalopathy. *Putevoditel' vrachebnykh naznacheniy. Terapevticheskiy spravochnik*. 2015;2:1–25. (In Russ.)
6. Morris JC. Clinical dementia rating: a reliable and valid diagnostic and staging measure for dementia of the Alzheimer type. *Int Psychogeriatr*. 1997;9(Suppl 1):173–176; discussion 177–178. DOI: 10.1017/s1041610297004870
7. Batsysheva TT, Artemova IYu, Vdovichenko TV, et al. Chronic cerebral ischemia: mechanisms of development and modern complex treatment. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2004;3(4):51–56. (In Russ.)
8. Fokin VF, Ponomareva NV. Cerebral asymmetry research technology. In: Piradov MA, Illarionov SN, Tanashyan MM, eds. *Neurology of the XXI century. Diagnostic treatment and research technologies. A Guide for Physicians Modern Research Technologies in Neurology*. Vol. 3. Moscow: ATMO Publisher; 2015: 350–375. (In Russ.)
9. Luriya AR. *General Psychology Lectures*. Saint Petersburg: Piter Publisher; 2006. 320 p. (In Russ.)
10. 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

ОБ АВТОРАХ

***Виталий Федорович Фокин**, докт. биол. наук, профессор; адрес: 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2915-9384>; eLibrary SPIN: 1208-3796; e-mail: fvf@mail.ru

Роман Борисович Медведев, канд. мед. наук; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3887-0418>; Web of Science Researcher ID: B-5185-2012; Scopus Author ID: 54994882700; e-mail: medvedev-roman@yandex.ru

Наталья Васильевна Пonomareva, докт. мед. наук; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9771-0775>; eLibrary SPIN: 1307-3591; e-mail: ponomare@yandex.ru

Родион Николаевич Коновалов, канд. мед. наук; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5539-245X>; Web of Science Researcher ID: B-6834-2012; Scopus Author ID: 23497502900; e-mail: krn_74@mail.ru

Ольга Викторовна Лагода, канд. мед. наук; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7562-4991>; Web of Science Researcher ID: C-5395-2012; Scopus Author ID: 6507370001; e-mail: olga.lagoda@gmail.com

Марина Викторовна Кротенкова, докт. мед. наук; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3820-4554>; Web of Science Researcher ID: B-5783-2012; Scopus Author ID: 23497494200; e-mail: krotenkova_mrt@mail.ru

Маринэ Мовсесовна Танашиян, член-корреспондент РАН, докт. мед. наук, профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>; Web of Science Researcher ID: F-8483-2014; Scopus Author ID: 6506228066; e-mail: m_tanashyan2004@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

***Vitaly F. Fokin**, D.Sc. (Biology), Professor; address: 80, Volokolamskoye highway, Moscow, 125367, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2915-9384>; eLibrary SPIN: 1208-3796; e-mail: fvf@mail.ru

Roman B. Medvedev, M.D., Ph.D. (Medicine); ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3887-0418>; Web of Science Researcher ID: B-5185-2012; Scopus Author ID: 54994882700; e-mail: medvedev-roman@yandex.ru

Natalia V. Ponomareva, M.D., D.Sc. (Medicine); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9771-0775>; eLibrary SPIN: 1307-3591; e-mail: ponomare@yandex.ru

Rodion N. Konovalov, M.D., Ph.D. (Medicine); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5539-245X>; Web of Science Researcher ID: B-6834-2012; Scopus Author ID: 23497502900; e-mail: krn_74@mail.ru

Olga V. Lagoda, M.D., Ph.D. (Medicine); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7562-4991>; Web of Science Researcher ID: C-5395-2012; Scopus Author ID: 6507370001; e-mail: olga.lagoda@gmail.com

Marina V. Krotenkova, M.D., D.Sc. (Medicine); ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3820-4554>; Web of Science Researcher ID: B-5783-2012; Scopus Author ID: 23497494200; e-mail: krotenkova_mrt@mail.ru

Marine M. Tanashyan, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>; Web of Science Researcher ID: F-8483-2014; Scopus Author ID: 6506228066; e-mail: m_tanashyan2004@mail.ru