

УДК 616.831-005-02:616.379-008.64]-085

DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ125618>

# Динамическое изменение перфузии головного мозга после когнитивной реабилитации у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа

О. С. Тонких, Ю. Г. Самойлова, М. В. Матвеева✉, Л. М. Шулико

Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

**Введение.** Результаты многочисленных исследований указывают на высокую распространенность когнитивных нарушений среди пациентов с сахарным диабетом (СД).

**Цель.** Оценить эффективность компьютеризированного тренинга в когнитивной реабилитации у лиц с СД 1 и 2 типа с учетом динамики перфузии головного мозга.

**Материалы и методы.** Рандомизированное контролируемое исследование. Исследуемую группу составили 25 пациентов с СД 1 типа и 30 пациентов с СД 2 типа в возрасте 23–67 лет. В группу сравнения вошли 20 пациентов с СД 1 типа (средний возраст 28,4 года) и 20 пациентов с СД 2 типа (средний возраст 56,0 лет). До и после курса реабилитации пациенты исследуемой группы прошли общеклиническое обследование, анализ крови на показатели углеводного обмена, тестирование когнитивных функций с использованием Монреальской шкалы (англ.: *Monreal Cognitive Assessment*, MoCA тест), бесконтрастную перфузионную магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга. Активная реабилитация продолжалась 6 месяцев, основывалась на компьютеризированном тренинге, включающем упражнения на вербальный и невербальный интеллект.

**Результаты.** На момент первичного обследования все исследуемые не имели достигнутого целевого уровня гликированного гемоглобина. После завершения программы тренинга удалось отметить снижение указанного показателя в обеих группах, а также снижение среднего уровня гликемии натощак у лиц с СД 1 типа. Результат нейропсихологического тестирования у всех пациентов на начальном этапе соответствовал диагнозу «когнитивная дисфункция». Контрольный тест выявил улучшение когнитивного статуса по общему баллу, шкале абстракции, речи, памяти и зрительно-конструктивных навыков. Корреляционный анализ в группе с СД 1 типа показал, что на результат выполнения упражнений на визуальное внимание и слуховое восприятие влияет функция памяти. У лиц с СД 2 типа повышенный гликированный гемоглобин ассоциировался со снижением когнитивных функций по общему баллу MoCA теста, а также в заданиях на речь, память, зрительно-конструктивные навыки. При динамическом анализе изменений МРТ-картины зарегистрирована гипоперфузия в зоне правого и левого таламуса у пациентов с СД 1 и 2 типа соответственно, а также усиление перфузии белого вещества правой теменной доли в группе с СД 1 типа и в области скорлупы слева у исследуемых в группе с СД 2 типа.

**Заключение.** У пациентов с СД 1 и 2 типа, а также с когнитивным дефицитом, прошедших курс когнитивной реабилитации с использованием компьютеризированного тренинга, удалось отметить улучшение когнитивного статуса, что подтверждалось результатами бесконтрастной перфузионной МРТ.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 1 и 2 типа; когнитивные функции; перфузия головного мозга; реабилитация

## Для цитирования:

Тонких О.С., Самойлова Ю.Г., Матвеева М.В., Шулико Л.М. Динамическое изменение перфузии головного мозга после когнитивной реабилитации у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. 2023. Т. 31, № 4. С. 581–592. DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ125618>

DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ125618>

# Dynamic Changes in Brain Perfusion after Cognitive Rehabilitation in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus

Ol'ga S. Tonkikh, Yuliya G. Samoylova, Mariya V. Matveyeva✉, Lyudmila M. Shuliko

Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** The results of numerous studies indicate a high prevalence of cognitive impairment among patients with diabetes mellitus (DM).

**AIM:** To evaluate the effectiveness of computerized training in cognitive rehabilitation in individuals with type 1 and type 2 DM, taking into account the dynamics of brain perfusion.

**MATERIALS AND METHODS:** A randomized controlled study. The study group consisted of 25 patients with type 1 DM and 30 patients with type 2 DM aged 23 to 67 years. The comparison group included 20 patients with type 1 DM (mean age 28.4 years) and 20 patients with type 2 DM (mean age 56.0 years). Before and after the rehabilitation course, the patients of the study group underwent a general clinical examination, a blood test for carbohydrate metabolism, cognitive function testing using the Montreal Scale (MoCA test), contrast-free perfusion magnetic resonance imaging (MRI) of the brain. Active rehabilitation lasted 6 month; it was based on a computerized training, including exercises on verbal and nonverbal intelligence.

**RESULTS:** On the initial examination, all the subjects did not have the achieved target level of glycated hemoglobin. After completion of the training program, a decrease in the parameter in both groups was noted, as well as a decrease in the mean level of fasting glycemia in people with type 1 DM. The result of neuropsychological testing in all patients at the initial stage corresponded to the diagnosis of 'cognitive dysfunction'. The control test revealed an improvement in cognitive status according to the overall score, the abstraction scale, speech, memory and visual-constructive skills. Correlation analysis in the group with type 1 DM showed that the result of exercises on visual attention and auditory perception was influenced by memory function. In individuals with type 2 DM, increased glycated hemoglobin was associated with a decrease in cognitive functions according to the overall score of the MoCA test, as well as in tasks for speech, memory, visual-constructive skills. Dynamic analysis of changes in the MRI picture revealed hypoperfusion in the area of the right and left thalamus in patients with type 1 and type 2 DM, respectively, as well as increased perfusion of the white matter of the right parietal lobe in the group with type 1 DM, and in the putamen area on the left in the group with type 2 DM.

**CONCLUSION:** In patients with type 1 and type 2 DM, as well as with cognitive deficit, who underwent a course of cognitive rehabilitation using computerized training, an improvement in cognitive status was noted, which was confirmed by the results of contrast-free perfusion MRI. To evaluate the effectiveness of computerized training in cognitive rehabilitation in people with type 1 and type 2 diabetes mellitus, taking into account the dynamics of brain perfusion.

**Keywords:** *type 1 and type 2 diabetes mellitus; cognitive functions; brain perfusion; rehabilitation*

## For citation:

Tonkikh OS, Samoylova YuG, Matveyeva MV, Shuliko LM. Dynamic Changes in Brain Perfusion after Cognitive Rehabilitation in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. *I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2023;31(4):581–592. DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ125618>

Received: 19.01.2023

Accepted: 10.04.2023

Published: 31.12.2023

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

КН — когнитивные нарушения

МРТ — магнитно-резонансная томография

СД — сахарный диабет

HbA1c — гликированный гемоглобин

MoCA тест — Montreal Cognitive Assessment (Монреальская шкала когнитивной дисфункции)

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время результаты многочисленных исследований указывают на более высокую распространенность когнитивных нарушений (КН) среди пациентов с сахарным диабетом (СД) по сравнению со здоровым населением. Когнитивная дисфункция является значимым фактором ограничения самообслуживания и трудоспособности у больных СД [1]. Нейропсихологический профиль при СД характеризуется преобладанием нарушений внимания, скорости психомоторных реакций, беглости речи, способности к переключению, концептуальному мышлению и т. д. [2].

У пациентов с СД 2 типа наблюдалась статистически значимая связь снижения когнитивных функций с декомпенсацией гликемического контроля и продолжительностью заболевания [3]. В перекрестном исследовании нейровизуализации головного мозга и когнитивных функций у 350 пациентов с СД 2 типа зарегистрировано ухудшение зрительно-пространственного построения, планирования, зрительной памяти и скорости обработки информации независимо от возраста, пола, образования и сосудистых осложнений. СД 2 типа был связан с расширением ликвор-содержащих пространств и уменьшением общего объема головного мозга (атрофическими изменениями серого вещества) главным образом в височной, парагиппокампальной, поясной извилинах, прекунеусе, островковой и медиальной лобной областях и с признаками нейродегенерации подкоркового серого вещества в области хвостатого ядра и в скорлупе. Атрофия серого вещества была более выражена в левом полушарии, тогда как морфометрические изменения белого вещества были обнаружены преимущественно в лобной и височной долях [4].

Длительное течение СД 1 типа также связано со снижением когнитивных способностей независимо от других осложнений данного заболевания [5]. Взрослые среднего возраста с длительным стажем СД 1 типа имели частичное поражение белого вещества и снижение показателя фракционной анизотропии в задних отделах головного мозга. В исследовании, основанном на однофотонной эмиссионной томографии, проведенной у пациентов с СД 1 типа, были задокументированы существенные региональные различия в церебральной

перфузии во многих регионах (наиболее выражено в мозжечке, лобной доле и лобно-височной области). Эти изменения были связаны с неудовлетворительным гликемическим контролем и микрососудистыми осложнениями [6].

Мета-анализ шести рандомизированных контролируемых исследований (16 584 участников) показал, что интенсивный контроль уровня глюкозы у пациентов с СД 2 типа может замедлить ухудшение когнитивных функций, особенно снижение памяти [7]. В когортном исследовании ACCORD-MIND (the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Memory in Diabetes) было отмечено, что у пожилых пациентов с СД 2 типа с высоким сердечно-сосудистым риском из-за множества коморбидных состояний жесткий гликемический контроль не способствовал коррекции КН и улучшению результатов магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга [8]. Поэтому оптимальный гликемический контроль при СД 1 типа и выявление факторов риска, а также профилактический подход очень важны для предотвращения развития когнитивной недостаточности.

Все большее внимание уделяется когнитивной реабилитации, основанной на тренингах с применением цифровых технологий. Компьютеризованные тренинги эффективны и имеют многокомпонентный механизм действия: способствуют как улучшению когнитивного профиля пациентов, в первую очередь, пожилого возраста, так и долговременному улучшению повседневной активности [9].

В связи с тем, что частота когнитивной дисфункции в качестве осложнения СД растет, необходим поиск методов реабилитации, чувствительных к обоим состояниям.

**Цель** — оценить эффективность компьютеризированного тренинга в когнитивной реабилитации у лиц с сахарным диабетом 1 и 2 типа с учетом динамики перфузии головного мозга.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Протокол исследования был рассмотрен и одобрен Этическим комитетом Сибирского государственного медицинского университета (Протокол № 5265

от 02.05.2017). От каждого пациента получено письменное информированное согласие.

**Дизайн:** простое рандомизированное контролируемое исследование. Отбор участников проводился методом рандомизации с помощью таблицы случайных чисел.

**Критерии соответствия:** пациенты с диагностированным СД 1 или 2 типа (возраст составил от 23 до 67 лет); стаж заболевания, уровень гликемии, наличие/отсутствие осложнений и вид терапии не учитывались при формировании выборки.

**Критерии исключения:** употребление лекарственных препаратов/веществ, стимулирующих или угнетающих когнитивные функции, хроническая сердечная недостаточность выше II функционального класса или в стадии декомпенсации, острый коронарный синдром и транзиторная ишемическая атака в предшествующие 6 месяцев, наличие противопоказаний к МРТ головного мозга, органические поражения головного мозга.

**Основную исследуемую группу** составили 25 пациентов с СД 1 типа в возрасте 29,8 (25,3–30,0) года и 30 пациентов с СД 2 типа в возрасте 58,5 (46,0–66,5) года. В **группу сравнения** вошли 20 пациентов с СД 1 типа и 20 пациентов с СД 2 типа, средний возраст 28,4 (23,5–31,5) и 56,0 (49,0–62,5) года соответственно, которые находились под динамическим наблюдением, но не проходили реабилитационные мероприятия.

Каждый исследуемый получил индивидуальный номер и прошел общеклиническое обследование, анализ крови на гликемию и гликированный гемоглобин (HbA1c), тестирование когнитивных функций с использованием Монреальской шкалы (англ.: *Monreal Cognitive Assessment MoCA*, тест), перфузионную МРТ головного мозга. МРТ выполнялась на томографе Signa Creator 'E', 1,5 Тл (GE Healthcare, Китай). Бесконтрастная перфузия головного мозга проводилась методом спиновой маркировки артериальной крови (англ.: *arterial spin labeling*), поле обзора 250 мм, матрица 64 × 64, время повтора (англ.: *repetition time*) — 2500, эхо-задержка (англ.: *echo time*) — 12,0, количество повторов сканирования — 1, толщина среза — 8 мм. В референтных регионах размеры области интереса очерчивались таким образом, чтобы исключить попадание в нее крупных сосудов (артериальных и венозных).

Перед включением в группы пациенты были протестированы с помощью российского универсального опросника количественной оценки приверженности лечению КОП-25. Все пациенты имели высокий уровень приверженности — 75% и более. Продолжительность активной реабилитации составила 6 месяцев, в последующие полгода проводили контроль эффективности, срока закрепления результатов и коррекцию нарушений.

Для когнитивной реабилитации использовался компьютеризированный тренинг на основе цифровой платформы Scientific brain training (HAPPYNeuronPro),

состоящий из 8 модулей упражнений на вербальный и невербальный интеллект (пространственная, визуальная память, скорость обработки информации, исполнительные функции и т. д.). В начале исследования для каждого пациента был создан личный кабинет и проведен инструктаж по навигации в программе. Испытуемые проходили тренинг дважды в неделю, продолжительность одного занятия составляла 45 мин.

После завершения программы реабилитации всем испытуемым проводили повторный забор крови, нейropsychологическое тестирование и бесконтрастную перфузионную МРТ.

Из исследуемой выборки *были исключены* 5 пациентов с СД 1 типа из-за отсутствия возможности подстроиться под график занятий. В настоящее время пациенты находятся на этапе наблюдения до окончания исследования. Пациенты были предупреждены о том, что им следует применять только гипогликемическую терапию и в ходе исследования не использовать какую-либо терапию, которая может повлиять на изменение перфузии головного мозга, при этом все новые назначения от лечащего врача или других специалистов требовалось сообщать в центр для регистрации.

В ходе исследования не было зарегистрировано использования каких-либо лекарственных препаратов, которые бы существенно повлияли на результаты исследования.

Для статистической оценки полученных данных использовали русскоязычную версию аналитического программного обеспечения IBM SPSS Statistics 19.0.0 (IBM SPSS Inc., США). Нормальность распределения признака проверяли с использованием W-теста Шапиро–Уилка, нормальное распределение t-критерия Стьюдента. Несвязанные выборки сравнивали с применением U-критерия Манна–Уитни. В качестве описательной статистики использовали расчет среднего арифметического значения, ошибки среднего значения. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез в исследовании принимался равным 0,05. Для оценки корреляционной зависимости показателей использовали коэффициент Спирмена (r).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Все пациенты с СД 1 типа относились к молодому возрасту и были сопоставимы по полу. На момент первичного обследования средний показатель уровня HbA1c в группе с СД 1 типа составлял 7,9%. После завершения программы тренинга, через 6 месяцев, отмечено снижение уровня HbA1c на 0,7%. Средний уровень гликемии натощак до и после реабилитации составлял 9,6 и 8,0 ммоль/л соответственно. Группу сравнения составили сопоставимые по параметрам до реабилитации пациенты, после периода наблюдения значимых различий в показателях не выявлено (табл. 1).

**Таблица 1.** Характеристика пациентов с сахарным диабетом 1 типа, показатели углеводного обмена до и после реабилитации

Параметры	Пациенты с сахарным диабетом 1 типа, основная группа	Пациенты с сахарным диабетом 1 типа, группа сравнения
n	25	20
Возраст, лет	29,8 (25,3–30,0)	28,4 (23,5–31,5)
Длительность СД 1, лет	13,5 (8,4–20,0)	11,5 (7,8–18,0)
Пол, мужской/женский, % (n)	58,0 (11)/42,1 (8)	60,0 (12)/40,0 (8)
Средний уровень HbA1c, % (до реабилитации/наблюдения)	7,9 (6,0–9,3)	7,5 (6,2–9,0)
Средний уровень гликемии, ммоль/л (до реабилитации/наблюдения)	9,6 (7,4–10,6)	9,8 (7,2–11,5)
Средний уровень HbA1c, % (после реабилитации/наблюдения)	7,2 (5,9–8,8)	7,6 (6,4–9,1)
Средний уровень гликемии, ммоль/л (после реабилитации/наблюдения)	8,0 (6,9–9,3)	9,5 (7,0–11,1)

Примечание: HbA1c — гликированный гемоглобин

Результат нейропсихологического тестирования на начальном этапе соответствовал диагнозу «когнитивная дисфункция» (< 26 баллов). В обеих группах были снижены функции по шкалам памяти (основная:  $U = 38,0$ ,  $p = 0,000002$ ; контрольная:  $U = 142,5$ ,  $p = 0,04$  для контрольной) и внимания (основная:  $U = 56,0$ ,  $p = 0,000002$ ; контрольная:  $U = 92,5$ ,  $p = 0,03$ ; табл. 2).

Контрольный нейропсихологический тест в основной группе выявил улучшение когнитивного статуса по общему баллу, шкале абстракции, речи, памяти и зри-

тельно-конструктивных навыков. Кроме того, функция памяти влияла на результат выполнения упражнений на визуальное внимание и слуховое восприятие ( $r = 0,5$ ,  $p = 0,03$ ;  $r = 0,54$ ,  $p = 0,02$ ). При этом в группе сравнения значимых изменений не произошло.

При динамическом анализе перфузии головного мозга в группе исследуемых с СД 1 типа зарегистрирована гипоперфузия в зоне правого таламуса ( $p = 0,01$ ) и усиление перфузии белого вещества правой теменной доли ( $p = 0,03$ ) после реабилитации (табл. 3).

**Таблица 2.** Когнитивная функция по Монреальской шкале у пациентов с сахарным диабетом 1 типа до и после курса реабилитации

Задания	Пациенты с сахарным диабетом 1 типа, основная группа		Пациенты с сахарным диабетом 1 типа, группа сравнения	
	до реабилитации	после реабилитации	до наблюдения	после наблюдения
n	25	25	20	20
Общий балл	24,5 (23,0–28,0)	<b>27,0 (26,5–27,5)*</b>	25,0 (23,0–28,0)	24,5 (23,0–28,0)
Зрительно-конструктивные навыки	3,5 (3,0–4,5)	<b>4,5 (4,0–5,0)*</b>	4,0 (3,0–4,5)	3,5 (3,0–4,5)
Называние	3,0 (3,0–3,0)	3,0 (3,0–3,0)	3,0 (3,0–3,0)	3,0 (3,0–3,0)
Внимание	5,5 (6,0–6,0)	5,5 (6,0–6,0)	5,5 (6,0–6,0)	5,5 (6,0–6,0)
Речь	2,0 (2,0–3,0)	<b>2,5 (2,0–3,0)*</b>	2,0 (2,0–3,0)	2,0 (2,0–3,0)
Абстракция	1,5 (1,0–2,0)	<b>2,0 (2,0–2,0)*</b>	1,5 (1,0–2,0)	1,5 (1,0–2,0)
Память	3,0 (3,0–4,0)	<b>3,5 (3,0–4,0)*</b>	3,0 (3,0–4,0)	3,0 (3,0–4,0)
Ориентация	6,0 (6,0–6,0)	6,0 (6,0–6,0)	6,0 (6,0–6,0)	6,0 (6,0–6,0)

Примечание: \* —  $p < 0,05$

**Таблица 3.** Динамика результатов бесконтрастной перфузии методом маркировки артериальной крови у пациентов с сахарным диабетом 1 типа до и после реабилитации

Мозговой кровоток, мл/100 г/мин	До реабилитации	После реабилитации	p
Правая доля серое вещество	76,4 ± 15,5	62,2 ± 13,3	0,44
Левая доля серое вещество	58,8 ± 17,2	60,4 ± 9,3	0,15
Правая лобная белое вещество	28,4 ± 6,8	44,2 ± 12,7	0,41
Левая лобная белое вещество	29,4 ± 9,9	33,0 ± 5,1	0,29
Правая теменная серое вещество	73,6 ± 24,2	69,8 ± 18,8	0,68
Левая теменная серое вещество	67,6 ± 19,3	79,4 ± 13,6	0,37
Правая теменная белое вещество	35,0 ± 11,7	31,8 ± 5,6	<b>0,03*</b>
Левая теменная белое вещество	39,6 ± 9,7	33,8 ± 10,7	0,58
Правая затылочная серое вещество	74,8 ± 28,9	74,8 ± 24,7	0,66
Левая затылочная серое вещество	69,2 ± 20,9	60,4 ± 10,1	0,07
Правая затылочная белое вещество	37,0 ± 15,7	42,6 ± 12,5	0,80
Левая затылочная белое вещество	37,4 ± 12,7	36,4 ± 7,8	0,54
Правая височная серое вещество	47,2 ± 10,5	51,0 ± 8,6	0,82
Левая височная серое вещество	44,6 ± 25	63,4 ± 18,3	0,3
Правая височная белое вещество	43,0 ± 9,4	41,4 ± 6,4	0,71
Левая височная белое вещество	36,0 ± 10,5	42,4 ± 7,1	0,3
Правая скорлупа	43,8 ± 6,6	42,2 ± 10,5	0,37
Левая скорлупа	40,8 ± 8,0	37,0 ± 5,4	0,67
Правая миндалина	47,8 ± 8,6	52,0 ± 6,1	0,49
Левая миндалина	44,8 ± 10,8	51,6 ± 10,5	0,93
Правая головка хвостатого ядра	53,2 ± 16,2	55,2 ± 8,4	0,39
Левая головка хвостатого ядра	51,6 ± 14,6	50,8 ± 13,7	0,77
Правый бледный шар	36,4 ± 6,3	28,6 ± 4,9	0,38
Левый бледный шар	34,8 ± 6,3	28,6 ± 4,9	0,42
Правый таламус	77,2 ± 15,6	61,6 ± 6,9	<b>0,01*</b>
Левый таламус	64,2 ± 20,8	59,2 ± 9,1	0,35

Примечание: \* —  $p < 0,05$

При изучении динамики бесконтрастной перфузии в группе сравнения изменений выявлено не было.

При оценке показателей углеводного обмена основной группы с СД 2 типа ( $n = 30$ ) на начальном этапе средний уровень HbA1c превышал целевой и составил 7,6%. После курса реабилитации показатель снизился до 6,9%. При этом пациенты из группы сравнения были сопоставимы, и после периода наблюдения отмечается незначительное повышение уровня гликемии и HbA1c (табл. 4).

Все обследованные имели когнитивный дефицит, то есть снижение итогового балла менее 26. Наиболее значимое снижение отмечено по шкалам зрительно-конструктивных навыков, речи, абстракции и памяти. Контрольное тестирование в основной группе выявило значимое улучшение когнитивных функций по общему количеству баллов, по шкалам называния, речи, абстракции и памяти. Результаты группы сравнения значимо не изменились (табл. 5).

**Таблица 4.** Характеристика пациентов с сахарным диабетом 2 типа, показатели углеводного обмена до и после реабилитации

Параметры	Пациенты с сахарным диабетом 2 типа, основная группа	Пациенты с сахарным диабетом 2 типа, группа сравнения
n	30	20
Возраст, лет	58,5 (46,0–66,5)	56,0 (49,0–62,5)
Длительность сахарного диабета 2, лет	5,5 (2,0–8,5)	6,0 (2,0–9,0)
Пол, мужской/женский, % (n)	26,7 (8)/73,3 (22)	56,7(17)/43,3 (13)
Средний уровень HbA1c, % (до реабилитации/наблюдения)	7,6 (6,7–8,4)	6,9 (6,2–7,6)
Средний уровень гликемии, ммоль/л (до реабилитации/наблюдения)	8,5(6,4–9,0)	6,6 (5,9–7,5)
Средний уровень HbA1c, % (после реабилитации/наблюдения)	6,9 (6,2–8,0)	6,8 (6,0–7,8)
Средний уровень гликемии, ммоль/л (после реабилитации/наблюдения)	6,7 (6,1–7,8)	7,0 (6,2–7,3)

Примечание: HbA1c — гликированный гемоглобин

**Таблица 5.** Когнитивная функция по Монреальской шкале у пациентов с сахарным диабетом 2 типа до и после курса реабилитации

Задания	Пациенты с сахарным диабетом 2 типа, основная группа		Пациенты с сахарным диабетом 2 типа, группа сравнения	
	до реабилитации	после реабилитации	до наблюдения	после наблюдения
n	30	30	20	20
Общий балл	20,0 (18,0–27,0)	<b>25,0 (21,0–28,0)*</b>	21,0 (18,0–27,0)	21,0 (18,0–27,0)
Зрительно-конструктивные навыки	3,0 (2,0–4,0)	<b>3,5 (3,0–4,0)</b>	3,0 (2,0–4,0)	3,0 (2,0–4,0)
Называние	2,0 (3,0–3,0)	3,0 (3,0–3,0)*	3,0 (3,0–3,0)	3,0 (3,0–3,0)
Внимание	4,5 (4,0–6,0)	5,0 (5,0–6,0)	4,5 (4,0–6,0)	4,5 (4,0–6,0)
Речь	1,5 (1,0–2,0)	<b>2,5 (2,0–3,0)*</b>	1,5 (1,0–2,0)	1,5 (1,0–2,0)
Абстракция	1,0 (0–2,0)	<b>2,0 (2,0–2,0)*</b>	1,0 (0–2,0)	1,0 (0–2,0)
Память	2,0 (1,0–4,0)	<b>3,0 (2,0–4,0)*</b>	2,0 (1,0–4,0)	2,0 (1,0–4,0)
Ориентация	6,0 (6,0–6,0)	6,0 (6,0–6,0)	6,0 (6,0–6,0)	6,0 (6,0–6,0)

Примечание: \* —  $p < 0,05$

У пациентов с СД 2 типа зарегистрированы следующие нейровизуализационные изменения головного мозга: выраженное снижение перфузии левого таламуса ( $p = 0,01$ ) и усиление в области скорлупы слева ( $p = 0,03$ , табл. 6).

У пациентов с СД 2 типа из группы сравнения изменения перфузии выявлено не было.

По результатам опроса участников об удовлетворенности процессом компьютеризированной когнитивной реабилитации 90% участников отозвались положительно и согласились продолжать курс. Причинами отказа от тренинга у оставшихся пациентов послужило отсутствие времени ( $n = 8$ ) и трудности при выполнении упражнений ( $n = 2$ ).

**Таблица 6.** Динамика результатов бесконтрастной перфузии методом маркировки артериальной крови у пациентов с сахарным диабетом 2 типа до и после реабилитации

Мозговой кровоток, мл/100 г/мин	До реабилитации	После реабилитации	p
Правая доля серое вещество	9,8 ± 8,1	60,7 ± 18,0	0,21
Левая доля серое вещество	12,0 ± 8,8	57,5 ± 16,3	0,41
Правая лобная белое вещество	13,2 ± 9,3	38,0 ± 10,2	0,72
Левая лобная белое вещество	13,8 ± 9,5	33,0 ± 8,5	0,58
Правая теменная серое вещество	12,8 ± 11,8	72,5 ± 16,0	0,32
Левая теменная серое вещество	12,0 ± 8,6	68,5 ± 13,5	0,77
Правая теменная белое вещество	12,5 ± 8,9	31,2 ± 6,5	0,56
Левая теменная белое вещество	11,0 ± 8,2	34,5 ± 8,9	0,85
Правая затылочная серое вещество	6,5 ± 2,3	54,7 ± 9,5	<b>0,03*</b>
Левая затылочная серое вещество	10,8 ± 9,0	52,7 ± 18,5	0,27
Правая затылочная белое вещество	12,0 ± 9,6	36,8 ± 8,8	0,86
Левая затылочная белое вещество	12,7 ± 9,2	30,7 ± 11,8	0,46
Правая височная серое вещество	15,2 ± 11,2	40,1 ± 11,2	0,86
Левая височная серое вещество	37,3 ± 14,8	44,0 ± 4,5	0,26
Правая височная белое вещество	12,0 ± 8,6	32,8 ± 14,8	0,28
Левая височная белое вещество	14,2 ± 9,3	37,8 ± 11,2	0,77
Правая скорлупа	20,8 ± 14,7	44,2 ± 14,1	0,53
Левая скорлупа	21,0 ± 15,9	40,8 ± 8,3	<b>0,03*</b>
Правая миндалина	21,8 ± 17,7	46,8 ± 10,4	0,08
Левая миндалина	29,3 ± 25,3	46,3 ± 12,4	0,06
Правая головка хвостатого ядра	25,0 ± 25,3	56 ± 12,3	0,05
Левая головка хвостатого ядра	20,7 ± 11,7	48,5 ± 10,8	0,68
Правый бледный шар	21,3 ± 16,8	34,5 ± 10,3	0,12
Левый бледный шар	23,7 ± 22,0	33,3 ± 11,5	0,32
Правый таламус	25,8 ± 21,4	44,3 ± 19,7	0,47
Левый таламус	117,8 ± 184,1	42,8 ± 10,3	<b>0,01*</b>

Примечание: \* — p < 0,05

## ОБСУЖДЕНИЕ

По данным Шведского национального регистра сахарного диабета (378 299 пациентов с СД 2 типа), риск сосудистой деменции и вероятность развития болезни Альцгеймера увеличены на 93% и 34% соответственно у пациентов с уровнем HbA1c > 10,1% по сравнению с пациентами, у которых уровень HbA1c был < 6,9% [10]. В нашем исследовании все пациенты с СД имели дефицит когнитивных функций. У исследуемых с СД 2

типа наибольшую недостаточность зарегистрировали по следующим параметрам: зрительно-конструктивные навыки, речь, абстракция и память, а у лиц с СД 1 типа — внимание и память. Корреляционный анализ в группе с СД 1 типа показал, что функция памяти влияла на результат выполнения упражнений на визуальное внимание и слуховое восприятие. Также выявлена положительная корреляционная связь высокого уровня HbA1c с когнитивной дисфункцией по общему баллу

МоСА теста и по заданиям на речь, память, зрительно-конструктивные навыки.

В настоящее время цифровые технологии широко внедряются в когнитивную реабилитацию [11]. Пожилые люди с повышенным риском деменции из-за СД демонстрировали улучшения, как в интеллектуальной деятельности, так и в самоконтроле заболевания после компьютеризированных когнитивных тренировок в домашних условиях [12]. В другом исследовании отмечается, что по сравнению с контрольной группой когнитивная реабилитация привела к улучшению познавательных способностей, специфичных для тренируемых способностей, которые сохранялись в течение 5 лет после начала вмешательства [13]. Австралийские ученые показали положительное влияние 30-минутных ежедневных занятий в течение месяца компьютеризированным когнитивным тренингом на внимание, скорость когнитивных функций, зрительную память и управляющие функции у пожилых пациентов с умеренными когнитивными расстройствами [14]. Наши результаты согласуются с проведенными ранее исследованиями. После 6 месяцев когнитивной реабилитации показатели нейропсихологического тестирования у пациентов с СД 1 и 2 типа улучшились.

Нарушения церебральной перфузии часто выдвигают в качестве причины когнитивного дефицита у пациентов с СД. Показана выраженная ассоциация гипоперфузии каудальной части поясной извилины и предклинья с когнитивным дефицитом у пациентов с СД 2 типа [15]. Задокументировано снижение скорости кровотока в области белого и серого вещества лобной, затылочных, височных долей и скорлупы у пациентов с СД 1 типа и когнитивной дисфункцией [16]. Существует предположение, что когнитивная тренировка повышает нейронную активность, увеличивая кровоснабжение этих областей посредством нервно-сосудистой связи [17]. При динамическом анализе перфузии после курса компьютеризированного когнитивного тренинга в группе исследуемых с СД 1 типа отмечено усиление перфузии белого вещества правой теменной доли, а у пациентов с СД 2 типа в области скорлупы слева, что *доказывает важность нейрокогнитивного тренинга в улучшении перфузии некоторых зон головного мозга*. Однако при обоих типах СД на фоне когнитивной реабилитации зарегистрирована гипоперфузия в зоне правого таламуса и выраженная гипоперфузия в области левого таламуса. Мы связываем данные результаты с несколькими факторами. Так, показано, что мультидисциплинарный подход, а именно использование в дополнение средств лечебной физкультуры, позволяет уменьшить когнитивный дефицит и улучшить параметры гемодинамики головного мозга [18, 19]. Другим возможным механизмом является развитие таламической деменции, которая схожа с КН

при СД и, возможно, такими факторами риска, как артериальная гипертензия, дислипидемия и др. [20].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с сахарным диабетом подвержены высокому риску снижения когнитивных функций. Первичная когнитивная дисфункция или индуцированная сахарным диабетом негативно сказывается на самоконтроле пациентов, что приводит к развитию или прогрессированию осложнений и ухудшению качества жизни. Это говорит о необходимости определять их как целевую группу для профилактики.

У пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа, а также с когнитивным дефицитом, прошедших курс когнитивной реабилитации с использованием компьютеризированного тренинга на основе цифровой платформы Scientific brain training (HAPPYNeuronPro), удалось отметить улучшение когнитивного статуса, что подтверждалось бесконтрастной перфузионной магнитно-резонансной томографией.

Таким образом, специализированные программы когнитивного тренинга, направленные на тренировку скорости обработки информации, улучшение внимания, кратковременной памяти, исполнительных функций, речи и зрительно-пространственных навыков, необходимо совершенствовать и использовать в разработке профилактических и реабилитационных мероприятий в терапии сахарного диабета.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО

**Финансирование.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Благодарность.** Авторы выражают благодарность компании HappyNeuronPro за сотрудничество.

**Вклад авторов:** *Тонких О. С.* — концепция и дизайн исследования, получение данных, проверка и правка рабочей версии литературного обзора, окончательное утверждение рукописи; *Самойлова Ю. Г.* — концепция и дизайн исследования, формулирование объема и содержания литературного обзора, организация доступности литературных источников, анализ полученных результатов, окончательное утверждение рукописи; *Матвеева М. В.* — концепция и дизайн исследования, организация исследования, переработка первого варианта статьи на предмет важного интеллектуального содержания, получение, статистический анализ данных, редактирование текста статьи; *Шулико Л. М.* — анализ и интерпретация данных, анализ данных и литературы, подготовка первого варианта статьи. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

**Funding.** This article was not supported by any external sources of funding.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflicts of interests.

**Acknowledgment.** The authors thank HappyNeuronPro for their cooperation.

**Contribution of the authors:** *O. S. Tonkikh* — concept and design of the study, formulation of the scope and content of the literary review, verification and editing of the working version of the literary review, final approval of the manuscript; *Yu. G. Samoylova* — concept and design of the study, organization of the availability of literary sources, analysis of the results obtained, final approval of the manuscript; *M. V. Matveyeva* — concept and design of the study, organization of

the study, processing of the first version of the article for important intellectual content, obtaining, statistical analysis of data, editing the text of the article; *L. M. Shuliko* — analysis and interpretation of data, analysis of data and literature, preparation of the first version of the article. The authors confirm the correspondence of their authorship to the ICMJE International Criteria. 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 and agree to be accountable for all aspects of the work.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Сосина В.Б., Захаров В.В., Строков И.А., и др. Когнитивные нарушения при сахарном диабете // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017. Т. 9, № 1. С. 90–95. doi: [10.14412/2074-2711-2017-1-90-95](https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1-90-95)
2. Левин О.С. Когнитивные нарушения при сахарном диабете и метаболическом синдроме // *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. 2015. № 4. С. 18–25.
3. Alkethiri K., Almtoudi T., Jurays A.B., et al. The relationship between type 2 diabetes mellitus with cognitive functions // *Heliyon*. 2021. Vol. 7, No. 3. P. e06358. doi: [10.1016/j.heliyon.2021.e06358](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e06358)
4. Moran C., Phan T.G., Chen J., et al. Brain atrophy in type 2 diabetes: regional distribution and influence on cognition // *Diabetes Care*. 2013. Vol. 36, No. 12. P. 4036–4042. doi: [10.2337/dc13-0143](https://doi.org/10.2337/dc13-0143)
5. Awad A., Lundqvist R., Rolandsson O., et al. Lower cognitive performance among long-term type 1 diabetes survivors: A case-control study // *J. Diabetes Complications*. 2017. Vol. 31, No. 8. P. 1328–1331. doi: [10.1016/j.jdiacomp.2017.04.023](https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2017.04.023)
6. Shalimova A., Graff B., Gąsecki D., et al. Cognitive Dysfunction in Type 1 Diabetes Mellitus // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2019. Vol. 104, No. 6. P. 2239–2249. doi: [10.1210/jc.2018-01315](https://doi.org/10.1210/jc.2018-01315)
7. Tang X., Cardoso M.A., Yang J., et al. Impact of Intensive Glucose Control on Brain Health: Meta-Analysis of Cumulative Data from 16,584 Patients with Type 2 Diabetes Mellitus // *Diabetes Ther*. 2021. Vol. 12, No. 3. P. 765–779. doi: [10.1007/s13300-021-01009-x](https://doi.org/10.1007/s13300-021-01009-x)
8. Murray A.M., Hsu F.-C., Williamson J.D., et al.; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Follow-On Memory in Diabetes (ACCORDION MIND) Investigators. ACCORDION MIND: results of the observational extension of the ACCORD MIND randomised trial // *Diabetologia*. 2017. Vol. 60, No. 1. P. 69–80. doi: [10.1007/s00125-016-4118-x](https://doi.org/10.1007/s00125-016-4118-x)
9. Лысых Е.А., Губарев Ю.Д., Яценко Е.А., и др. Цифровые технологии в нейрогеронтологии как звено реабилитационной программы когнитивного дефицита // *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2020. № 4. С. 195–209. doi: [10.24411/2312-2935-2020-00107](https://doi.org/10.24411/2312-2935-2020-00107)
10. Celis-Morales C.A., Franzén S., Eeg-Olofsson K., et al. Type 2 Diabetes, Glycemic Control, and Their Association With Dementia and Its Major Subtypes: Findings From the Swedish National Diabetes Register // *Diabetes Care*. 2022. Vol. 45, No. 3. P. 634–641. doi: [10.2337/dc21-0601](https://doi.org/10.2337/dc21-0601)
11. Григорьева В.Н. Когнитивная реабилитация новое направление медицинской помощи больным с очаговыми поражениями головного мозга // *Современные технологии в медицине*. 2010. № 2. С. 95–99.
12. Bahar-Fuchs A., Barendse M.E.A., Bloom R., et al. Computerized Cognitive Training for Older Adults at Higher Dementia Risk due to Diabetes: Findings From a Randomized Controlled Trial // *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci*. 2020. Vol. 75, No. 4. P. 747–754. doi: [10.1093/gerona/glz073](https://doi.org/10.1093/gerona/glz073)
13. Willis S.L., Tennstedt S.L., Marsiske M., et al.; ACTIVE Study Group. Long-term effects of cognitive training on everyday functional outcomes in older adults // *JAMA*. 2006. Vol. 296, No. 23. P. 2805–2814. doi: [10.1001/jama.296.23.2805](https://doi.org/10.1001/jama.296.23.2805)
14. Маневич Т.М., Мхитарян Э.А. Немедикаментозная терапия когнитивных расстройств // *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020. № 3. С. 243–249. doi: [10.37586/2686-8636-3-2020-243-249](https://doi.org/10.37586/2686-8636-3-2020-243-249)
15. Cui Y., Liang X., Gu H., et al. Cerebral perfusion alterations in type 2 diabetes and its relation to insulin resistance and cognitive dysfunction // *Brain Imaging Behav*. 2017. Vol. 11, No. 5. P. 1248–1257. doi: [10.1007/s11682-016-9583-9](https://doi.org/10.1007/s11682-016-9583-9)
16. Самойлова Ю.Г., Матвеева М.В., Тонких О.С., и др. Перфузия головного мозга при сахарном диабете 1 типа и когнитивной дисфункции // *Медицинская визуализация*. 2021. Т. 25, № 3. С. 66–72. doi: [10.24835/1607-0763-940](https://doi.org/10.24835/1607-0763-940)
17. Chapman S.B., Aslan S., Spence J.S., et al. Neural mechanisms of brain plasticity with complex cognitive training in healthy senior // *Cereb. Cortex*. 2015. Vol. 25, No. 2. P. 396–405. doi: [10.1093/cercor/bht234](https://doi.org/10.1093/cercor/bht234)
18. Матвеева М.В., Самойлова Ю.Г., Жукова Н.Г., и др. Разные виды реабилитации когнитивной дисфункции у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019. Т. 119, № 8. С. 12–17. doi: [10.17116/jnevro201911908112](https://doi.org/10.17116/jnevro201911908112)
19. Broadhouse K.M., Singh M.F., Suo C., et al. Hippocampal plasticity underpins long-term cognitive gains from resistance exercise in MCI // *Neuroimage Clin*. 2020. Vol. 25. P. 102182. doi: [10.1016/j.nicl.2020.102182](https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102182)
20. Одинак М.М., Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю., и др. Таламическая деменция // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011. Т. 111, № 6. С. 77–81.

## REFERENCES

- Sosina VB, Zakharov VV, Stokrov IA, et al. Cognitive impairment in diabetes mellitus. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(1):90–5. (In Russ). doi: [10.14412/2074-2711-2017-1-90-95](https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1-90-95)
- Levin OS. Cognitive impairment in diabetes and metabolic syndrome. *Sovremennaya Terapiya v Psikiatrii i Nevrologii*. 2015;(4):18–25. (In Russ).
- Alkethiri K, Almtroudi T, Jurays AB, et al. The relationship between type 2 diabetes mellitus with cognitive functions. *Heliyon*. 2021;7(3):e06358. doi: [10.1016/j.heliyon.2021.e06358](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e06358)
- Moran C, Phan TG, Chen J, et al. Brain atrophy in type 2 diabetes: regional distribution and influence on cognition. *Diabetes Care*. 2013;36(12):4036–42. doi: [10.2337/dc13-0143](https://doi.org/10.2337/dc13-0143)
- Awad A, Lundqvist R, Rolandsson O, et al. Lower cognitive performance among long-term type 1 diabetes survivors: A case-control study. *J Diabetes Complications*. 2017;31(8):1328–31. doi: [10.1016/j.jdiacomp.2017.04.023](https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2017.04.023)
- Shalimova A, Graff B, Gąsecki D, et al. Cognitive Dysfunction in Type 1 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(6):2239–49. doi: [10.1210/je.2018-01315](https://doi.org/10.1210/je.2018-01315)
- Tang X, Cardoso MA, Yang J, et al. Impact of Intensive Glucose Control on Brain Health: Meta-Analysis of Cumulative Data from 16,584 Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Ther*. 2021;12(3):765–79. doi: [10.1007/s13300-021-01009-x](https://doi.org/10.1007/s13300-021-01009-x)
- Murray AM, Hsu F-C, Williamson JD, et al.; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Follow-On Memory in Diabetes (ACCORDION MIND) Investigators. ACCORDION MIND: results of the observational extension of the ACCORD MIND randomised trial. *Diabetologia*. 2017;60(1):69–80. doi: [10.1007/s00125-016-4118-x](https://doi.org/10.1007/s00125-016-4118-x)
- Lysykh EA, Gubarev YuD, Yatsenko EA, et al. Digital technologies in neurogeriatrics as a link of the rehabilitation program of cognitive deficit. *Current Problems of Health Care and Medical Statistics*. 2020;(4):195–209. (In Russ). doi: [10.24411/2312-2935-2020-00107](https://doi.org/10.24411/2312-2935-2020-00107)
- Celis-Morales CA, Franzén S, Eeg-Olofsson K, et al. Type 2 Diabetes, Glycemic Control, and Their Association With Dementia and Its Major Subtypes: Findings From the Swedish National Diabetes Register. *Diabetes Care*. 2022;45(3):634–41. doi: [10.2337/dc21-0601](https://doi.org/10.2337/dc21-0601)
- Grigorieva VN. Cognitive rehabilitation — a new direction of medical aid to patients with the brain focal lesions. *Modern Technologies in Medicine*. 2010;(2):95–9. (In Russ).
- Bahar-Fuchs A, Barendse MEA, Bloom R, et al. Computerized Cognitive Training for Older Adults at Higher Dementia Risk due to Diabetes: Findings From a Randomized Controlled Trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020;75(4):747–54. doi: [10.1093/geronol/glz073](https://doi.org/10.1093/geronol/glz073)
- Willis SL, Tennstedt SL, Marsiske M, et al.; ACTIVE Study Group. Long-term effects of cognitive training on everyday functional outcomes in older adults. *JAMA*. 2006;296(23):2805–14. doi: [10.1001/jama.296.23.2805](https://doi.org/10.1001/jama.296.23.2805)
- Manevich TM, Mkhitarian EA. Non-pharmacological therapies of cognitive impairment. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020;(3):243–9. (In Russ). doi: [10.37586/2686-8636-3-2020-243-249](https://doi.org/10.37586/2686-8636-3-2020-243-249)
- Cui Y, Liang X, Gu H, et al. Cerebral perfusion alterations in type 2 diabetes and its relation to insulin resistance and cognitive dysfunction. *Brain Imaging Behav*. 2017;11(5):1248–57. doi: [10.1007/s11682-016-9583-9](https://doi.org/10.1007/s11682-016-9583-9)
- Samoilova YuG, Matveeva MV, Tonkikh OS, et al. Brain perfusion in type 1 diabetes and cognitive dysfunction. *Medical Visualization*. 2021;25(3):66–72. (In Russ). doi: [10.24835/1607-0763-940](https://doi.org/10.24835/1607-0763-940)
- Chapman SB, Aslan S, Spence JS, et al. Neural mechanisms of brain plasticity with complex cognitive training in healthy seniors. *Cereb Cortex*. 2015;25(2):396–405. doi: [10.1093/cercor/bht234](https://doi.org/10.1093/cercor/bht234)
- Matveeva MV, Samoilova luG, Zhukova NG, et al. Different types of cognitive rehabilitation in patients with type 2 diabetes. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(8):12–7. (In Russ). doi: [10.17116/jnevro201911908112](https://doi.org/10.17116/jnevro201911908112)
- Broadhouse KM, Singh MF, Suo C, et al. Hippocampal plasticity underpins long-term cognitive gains from resistance exercise in MCI. *Neuroimage Clin*. 2020;25:102182. doi: [10.1016/j.nicl.2020.102182](https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102182)
- Odinak MM, Emelin Alu, Lobzin Vlu, et al. Thalamic dementia. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2011;111(6):77–81. (In Russ).

## ОБ АВТОРАХ

**Тонких Ольга Сергеевна**, к.м.н.;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0589-0260>;

eLibrary SPIN: 1193-1170; e-mail: [ostonkih@mail.ru](mailto:ostonkih@mail.ru)

**Самойлова Юлия Геннадьевна**, д.м.н., профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2667-4842>;

eLibrary SPIN: 8644-8043; e-mail: [samoilova\\_y@inbox.ru](mailto:samoilova_y@inbox.ru)

\***Матвеева Мария Владимировна**, д.м.н., доцент;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9966-6686>;

eLibrary SPIN: 3913-5419; e-mail: [matveeva.mariia@yandex.ru](mailto:matveeva.mariia@yandex.ru)

## AUTHOR'S INFO

**Ol'ga S. Tonkikh**, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0589-0260>;

eLibrary SPIN: 1193-1170; e-mail: [ostonkih@mail.ru](mailto:ostonkih@mail.ru)

**Yuliya G. Samoylova**, MD, Dr Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2667-4842>;

eLibrary SPIN: 8644-8043; e-mail: [samoilova\\_y@inbox.ru](mailto:samoilova_y@inbox.ru)

\***Mariya V. Matveyeva**, MD, Dr Sci. (Med.), Associate Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9966-6686>;

eLibrary SPIN: 3913-5419; e-mail: [matveeva.mariia@yandex.ru](mailto:matveeva.mariia@yandex.ru)

**Шулико Людмила Михайловна:**  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5299-2097>;  
eLibrary SPIN: 2367-0385; e-mail: [ludmila.shuliko.15@gmail.com](mailto:ludmila.shuliko.15@gmail.com)

**Lyudmila M. Shuliko:**  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5299-2097>;  
eLibrary SPIN: 2367-0385; e-mail: [ludmila.shuliko.15@gmail.com](mailto:ludmila.shuliko.15@gmail.com)

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author