



ISSN 1607-0763 (Print); ISSN 2408-9516 (Online)

<https://doi.org/10.24835/1607-0763-940>

Перфузия головного мозга при сахарном диабете 1 типа и когнитивной дисфункции

© Самойлова Ю.Г.*, Матвеева М.В., Тонких О.С., Фимушкина Н.Ю.

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет»; 634050 Томск, Московский тракт, 2, Российская Федерация

Цель исследования: оценка микроциркуляции головного мозга с помощью контрастной и бесконтрастной магнитно-резонансной перфузии у пациентов с сахарным диабетом (СД) 1 типа и когнитивной дисфункцией.

Материал и методы. Исследование соответствует общепринятым этическим правилам. В исследование включили 45 пациентов с СД 1 типа с когнитивной дисфункцией, 20 пациентов без. Всем проводили непрерывный мониторинг гликемии с оценкой коэффициентов вариабельности. Магнитно-резонансную томографию (МРТ) выполняли на магнитно-резонансном томографе Signa Creator “E” фирмы GE Healthcare, 1,5 Тл, China: методики – динамическая контрастная и метки артериальных спинов. Для статистического анализа использовали программу SPSS Statistic.

Результаты. Показано снижение скорости кровотока в области белого и серого вещества лобной, затылочных и височных долей, а также скорлупы ($p \leq 0,05$) у пациентов с СД 1 типа и когнитивной дисфункцией. Наибольшее влияние на корковые структуры по данным перфузии оказывают гипергликемия и следующие индексы вариабельности гликемии: индекс длительного повышения гликемии, риск гипергликемии и гипогликемии, скорость изменения гликемии, индикатор качества контроля гликемии, а при бесконтрастной – качество контроля гликемии и скорость ее изменения, риски гипо- и гипергликемии. Основными факторами изменения микроциркуляции головного мозга являются эпизоды тяжелой гипогликемии в анамнезе, длительность заболевания, артериальная гипертензия (АГ), повышенный уровень холестерина. Отдельных маркеров для оценки когнитивных нарушений при СД 1 типа выявлено не было.

Заключение. В основе микроциркуляторных нарушений головного мозга при СД 1 типа – уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и вариабельность гликемии, а также острые осложнения, длительность СД и ассоциированные состояния (АГ и гиперхолестеринемия).

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, микроциркуляция, магнитно-резонансная перфузия, когнитивная дисфункция

Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.

Для цитирования: Самойлова Ю.Г., Матвеева М.В., Тонких О.С., Фимушкина Н.Ю. Перфузия головного мозга при сахарном диабете 1 типа и когнитивной дисфункции. *Медицинская визуализация*. 2021; 25 (3): 66–72. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-940>

Поступила в редакцию: 27.08.2020. **Принята к печати:** 13.09.2021. **Опубликована online:** 15.09.2021.

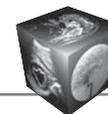
Brain perfusion in type 1 diabetes and cognitive dysfunction

© Yulia G. Samoilova*, Maria V. Matveeva, Olga S. Tonkikh, Natalia Yu. Fimushkina

Siberian State medical University; Moskovskii trakt, 2, Tomsk 634050, Russian Federation

The purpose. To evaluate brain microcirculation using contrast and non-contrast magnetic resonance perfusion in patients with type 1 diabetes and cognitive dysfunction.

Material and methods. The study complies with generally accepted ethical rules. The study included 45 patients with type 1 diabetes and cognitive dysfunction and 20 patients without. Every patient included in the study was continuously monitoring glycemia with evaluation of variability coefficients. MRI was performed using a magnetic resonance imaging scanner Signa Creator “E”, GE Healthcare, 1.5 Tl, China: methods – dynamic



contrast ("Gadovist", w/w, bolusno, 5 ml) and arterial spin marks. SPSS Statistic software package was used for statistical analysis.

Results. Blood flow decreased in patients with type 1 type and cognitive dysfunction in the areas of white and gray matter of frontal, occipital and temporal lobes, and shells ($p \leq 0.05$). According to perfusion data, hyperglycemia and the following glycemic variability indices have the greatest influence on cortical structures: glycemic index of prolonged glycemia increase, risk of hyperglycemia and hypoglycemia, glycemic rate of change, glycemic control quality indicator, and in case of non-contrast glycemic control quality and glycemic rate of change, risks of hypo and hyperglycemia. The main factors of changes in brain microcirculation are episodes of severe hypoglycemia in the anamnesis, duration of the disease, arterial hypertension, high cholesterol levels. No separate markers for the evaluation of cognitive disturbances in type 1 diabetes were revealed.

Conclusions. The basis of microcirculatory brain disorders in type 1 diabetes is the level of HbA_{1c} and variability of glycemia as well as acute complications, duration of diabetes and associated conditions (arterial hypertension and hypercholesterolemia). The most important data were obtained during contrast perfusion.

Keywords: type 1 diabetes, microcirculation, magnetic resonance perfusion, cognitive dysfunction

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Samoilova Y.G., Matveeva M.V., Tonkikh O.S., Fimushkina N.Yu. Brain perfusion in type 1 diabetes and cognitive dysfunction. *Medical Visualization*. 2021; 25 (3): 66–72. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-940>

Received: 27.08.2020.

Accepted for publication: 13.09.2021.

Published online: 15.09.2021.

Введение

Центральная нервная система является одной из основных мишеней сахарного диабета (СД) [1]. Наиболее частым проявлением дисфункции головного мозга при СД являются когнитивные нарушения. Дисгликемия, являющаяся прямым следствием СД 1 типа, несомненно, играет определенную роль в развитии церебральных расстройств, которые приводят к активации многоступенчатого каскада метаболических нарушений, общей конечной точкой которых являются ухудшение кровотока, гипоксия, клеточная энергетическая недостаточность, эндотелиальная дисфункция [2]. Электронная микроскопия позволила выявить в эндотелиоцитах дегенерацию перичитов – клеток, формирующих наружный слой по отношению к эндотелию микрососудов и, возможно, участвующих в поддержании гематоэнцефального барьера, а также удвоение базальной мембраны. Утолщение базальной мембраны приводит к сужению просвета капилляров. Как следствие, повышается внутрисосудистое сопротивление и нарушается микроциркуляция в пораженных областях [3].

Установлено, что при СД 1 типа гипоперфузия головного мозга и лейкоареоз в исходном состоянии были связаны с более низкими когнитивными функциями с течением времени независимо от возраста, пола, уровня HbA_{1c} и тяжелой гипогликемии [4]. В другом исследовании пациентов с СД 1 типа показано увеличение церебрального кровотока в гипоталамусе, стволе головного мозга, передней части поясной извилины коры и бледном шаре при снижении гликемии от 5,2 до 4,3 ммоль/л. Это свидетельствует о том, что эти регионы наиболее чувствительны к небольшим изменениям

глюкозы крови [5]. В связи с актуальностью изучения роли варибельности гликемии и модифицируемых факторов в нарушении микроциркуляции головного мозга требуется проведение более специализированных исследований с применением современных технологий.

Цель исследования

Оценка микроциркуляции головного мозга с помощью контрастной и бесконтрастной магнитно-резонансной перфузии у пациентов с СД 1 типа и когнитивной дисфункцией.

Гипотеза: у пациентов с СД 1 типа с когнитивной дисфункцией регистрируется нарушение микроциркуляции головного мозга.

Материал и методы

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, все испытуемые подписали информированное согласие. Исследование одномоментное, сплошное. Критерии исключения: другие виды СД (СД 2 типа или гестационный СД), органические заболевания головного мозга, психиатрические заболевания, противопоказания к проведению МРТ, скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин, выраженная степень потери зрения и слуха. Методом простой рандомизации все пациенты были разделены на 2 группы: основная – пациенты с СД 1 типа и когнитивной дисфункцией ($n = 45$), контрольная – пациенты с СД 1 типа без когнитивных нарушений ($n = 20$) в возрасте 18–45 лет с различной длительностью заболевания. Помимо общеклинического обследования проводили непрерывный мониторинг гликемии – аппараты iPro, Guardian Real-Time (Медтроник, США), Free Style Libre



(Abbot, США) и оценивали коэффициенты вариабельности (mean – среднее значение гликемии, SD – стандартное отклонение гликемии, CONGA – индекс длительного повышения гликемии, LI – индекс лабильности гликемии, индекс J – индикатор качества контроля гликемии, LBGI – индекс риска гипогликемии, HBGI – индекс риска гипергликемии, M-value – качество контроля, MAG – скорость изменения гликемии, MAGE – средняя амплитуда колебаний гликемии, TIR – время нахождения в целевых значениях гликемии). Скрининг когнитивных расстройств проводили с помощью Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA-тест). Степень когнитивных нарушений устанавливалась в строгом соответствии с общепринятыми критериями, согласно классификации академика РАМН Н.Н. Яхно (2005), выделяют тяжелые, умеренные и легкие когнитивные нарушения.

MPT проводилась на магнитно-резонансном томографе Signa Creator “E” фирмы GE Healthcare, 1,5 Тл, China. Оценивалась T2 MP-перфузия, основанная на изменении T2-сигнала от мозговой ткани во время прохождения по сосудом болюса контрастного вещества, вычислялся региональный объем кровенаполнения или региональный церебральный объем крови (CBV) – общий объем крови, проходящий через данный регион мозга (мл /100 г), региональный мозговой кровоток (CBF) – объем крови, проходящий через заданный регион мозга в единицу времени, среднее время транзита (MTT – mean transit time) – среднее время, которое требуется крови, чтобы пройти между артериальным и венозным руслом. Все три параметра соотносятся друг с другом согласно общему соотношению, которое определяет, что $MTT = CBV/CBF$. Контрастное вещество – Гадовист® (Gadovist®, действующее вещество Gadobutrolum), 5 мл, вводили со скоростью 5 мл/с двухголовочным автоматическим инжектором (MEDRAD Spectris Solaris), тотчас вслед за болюсом с той же скоростью вводилось 20 мл физиологического раствора, время эхо/время повторения 8/500, поле обзора 230 мм, матрица 128 × 128, толщина среза 3 мм, время экспозиции динамического скана 1,5 с. Также оценивали бесконтрастную перфузию головного мозга – метод спиновой маркировки артериальной крови (Arterial Spin Labeling, ASL), поле обзора 250 мм, матрица 64 × 64, TR 2500, TE 12,0, количество повторов сканирования 1, толщина среза 8 мм. В референтных регионах размеры области интереса (ROI) очерчивались таким образом, чтобы исключить попадание в нее крупных сосудов, как артериальных, так и венозных.

Для статистического анализа использовали программу SPSS Statistic и методы – анализ частот, коэффициент ранговой корреляции Кендала для выборок, не подчиняющихся нормальному закону распределения, непараметрический дисперсионный анализ Крускала–Уоллиса для сравнения медиан выборок, p считалось значимым при уровне менее 0,05.

Результаты

В ходе анализа у пациентов с СД 1 типа и когнитивными нарушениями были выявлены различия в уровне глюкозы, индексов длительности повышения гликемии, ее лабильности и качестве контроля (табл. 1).

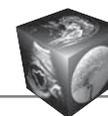
В результате проведенного исследования было выявлено снижение скорости кровотока у пациентов с СД и когнитивной дисфункцией в области белого и серого вещества лобной, затылочных и височных долей, скорлупы (табл. 2).

При анализе влияния метаболических параметров выяснилось, что гликемия была ассоциирована с изменением микроциркуляции только в нескольких областях, в отличие от данных непрерывного мониторинга гликемии. Что интересно: повышенный уровень холестерина влияет на нарушение микроциркуляции во всех отделах головного мозга ($p \leq 0,05$). Коэффициенты вариабельности связаны с нарушением кровообращения как в корковых структурах белого и серого вещества, так и в отдельных подкорковых (амигдала, бледный шар, хвостатое ядро, скорлупа и таламус).

При оценке особенностей контрастной перфузии лобной доли выявлено нарушение кровотока только серого вещества. При этом снижаются скорость и объем кровотока, среднее время прохождения крови ассоциировано с увеличением индексов: CONGA, MAG. Кроме того, наибольшее влияние на изменение кровотока в лобной доле оказывали следующие факторы: в большей степени уровень HbA_{1c} , глюкозы крови, артериальная гипертензия (АГ), эпизоды тяжелых гипогликемий в анамнезе, длительность заболевания.

При анализе микроциркуляции теменной доли выявлена ассоциация с индексами CONGA, HBGI, MAG, что выражалось в снижении пика и средней скорости прохождения. Можно выделить следующие факторы, влияющие на кровоток в теменной доле: уровень HbA_{1c} , эпизоды тяжелых гипогликемий в анамнезе, длительность заболевания.

В исследовании верифицирована гипоперфузия затылочной доли серого и белого вещества, при этом отмечается снижение среднего времени прохождения крови при изменении индексов

**Таблица 1.** Характеристика пациентов с СД 1 типа (Me [Q1–Q3])**Table 1.** Characteristics of patients with type 1 DM (Me [Q1–Q3])

Параметры	Пациенты с СД 1 типа и когнитивными нарушениями, n = 45	Пациенты с СД 1 типа с нормальными когнитивными функциями, n = 20	p
Возраст, годы	27 [18:45]	26 [23:39]	0,2
Длительность заболевания, годы	11 [1:32]	13 [2:24]	0,2
Глюкоза, ммоль/л	9,1 [6,4:16,4]	7,9 [5,5:18,3]	0,05
HbA _{1c} , %	7,6 [6:12,4]	6,9 [4,5:10,3]	0,2
Индекс массы тела	22,6 [17,4:30,6]	21,8 [16:30,4]	0,2
Средний уровень гликемии (Mean), ммоль/л	8,06 [5,3:11,3]	7,1 [5,7:10,56]	0,2
Стандартное отклонение (SD) гликемии, ммоль/л (норма 0–3,0)	3,17 [0,68:6,3]	2,85 [1,7:4,6]	0,2
Индекс длительного повышения гликемии (CONGA), ммоль/л (норма 3,6–5,5)	8,8 [1,8:16,7]	4,49 [3:10,08]	0,01
Индекс лабильности гликемии (LI), (ммоль/л) ² /ч (норма 0,0–4,7)	10,7 [3:102]	21,2 [5,04:68]	0,01
Индикатор качества контроля гликемии (индекс J) (ммоль/л) ² (норма 4,7–23,6)	45 [16,4:89,9]	41,5 [19,96:68,07]	0,01
Индекс риска гипогликемии (LBGI) (норма 0,0–6,9)	6,4 [0,2:18,3]	7 [3:17]	0,2
Индекс риска гипергликемии (HBGI) (норма – 0,0–7,7)	12,1 [2,08:25,4]	9,4 [2,08:14,02]	0,2
Скорость изменения гликемии (MAG), ммоль/л/ч (норма 0,5–2,2)	3,02 [0,78:52,7]	13,2 [5,8:29,84]	0,2
Средняя амплитуда колебаний гликемии (MAGE), ммоль/л (норма 0,0–2,8)	3,5 [2,25:5,53]	3,37 [2,6:8,4]	0,497
Качество контроля (M-value), ммоль/л (норма 4,4–5,6)	6,6 [2:25,4]	2,6 [1,8:9,7]	0,005
Продолжительность нахождения в целевом уровне гликемии (TIR), % (норма более 70%)	25 [21:28]	28,5 [21:34]	0,000

Таблица 2. Значимые различия показателей МР-перфузии головного мозга у пациентов с СД 1 типа с когнитивной дисфункцией и без (Me [Q1–Q3])**Table 2.** Significant differences in brain MR perfusion in type 1 diabetic patients with and without cognitive dysfunction (Me [Q1–Q3])

Анатомическая структура	Пациенты с СД 1 типа с когнитивной дисфункцией	Пациенты с СД 1 типа без когнитивной дисфункции	p
Серое вещество правой лобной доли, CBV	0,35 [0,4–103]	0,35 [1–16]	0,0009
Белое вещество левой лобной доли, МТТ	9,5 [3–20]	11 [4–9]	0,0029
Белое вещество левой лобной доли, CBV	0,4 [0,5–6]	0,5 [1–2]	0,0007
Белое вещество левой теменной доли, CBF	0,2 [0,2–3]	0,45 [0,5–2]	0,0086
Серое вещество левой затылочной доли, CBV	0,4 [0,5–4]	0,7 [1–4]	0,0027
Серое вещество левой затылочной доли, МТТ	9,5 [4–6]	10,5 [3–12]	0,0063
Серое вещество левой затылочной доли, CBF	3 [3–48]	4 [12–54]	0,0010
Серое вещество правой затылочной доли, CBV	0,1 [0,3–4]	0,6 [0,4–2]	0,0014
Серое вещество правой затылочной доли, CBF	0,7 [2–40]	4 [4–34]	0,0020
Серое вещество левой височной доли, МТТ	11,5 [4–8]	12 [4–14]	0,0030
Белое вещество правой височной доли, МТТ	9 [4–8]	11,5 [4–16]	0,0060
Белое вещество правой височной доли, CBF	1,5 [0,7–20]	2,5 [5–28]	0,0032
Скорлупа справа, CBV	0,35 [0,3–4]	0,8 [2–3]	0,0013
Скорлупа справа, CBF	1,5 [0,4–35]	4,5 [18–25]	0,0021
Скорлупа слева, CBV	0,35 [0,3–4]	0,6 [2–3]	0,0020
Скорлупа слева, CBF	1,5 [0,3–59]	4,4 [12–34]	0,0014

Примечание. CBV – церебральный объем кровотока, CBF – церебральный кровоток.



JINDEX, LBGI. Основные факторы, которые имеют значение в качестве микроциркуляции, это уровень HbA_{1c}, АГ, уровень глюкозы, тяжелые эпизоды гипогликемий в анамнезе, длительность заболевания.

Изменение кровотока височной доли серого вещества связано с показателями mean, LI, JINDEX, HBGI, MAG, что характеризуется снижением церебрального кровотока и его объема, а также средней скоростью прохождения крови, которое связано с уровнем HbA_{1c}, содержанием глюкозы крови, диабетическим кетоацидозом в анамнезе, тяжелыми эпизодами гипогликемии, со степенью АГ, длительностью заболевания.

При оценке подкорковых структур – скорлупы и амигдалы, выделили только чувствительные к вариабельности гликемии – CONGA, JINDEX, HBGI, MAG, MAGЕ, при этом наблюдалось снижение по всем микроциркуляторным показателям. При оценке микроциркуляции в области головки хвостатого ядра, бледного шара и таламуса отмечено влияние mean, JINDEX, LBGI, HBGI, MVALUE на все индексы перфузии. Васкуляризация подкорковых образований головного мозга наиболее была подтверждена факторами: содержание HbA_{1c}, уровень глюкозы крови, тяжелые гипогликемии в анамнезе, наличие АГ, длительность заболевания.

По данным бесконтрастной перфузии головного мозга отмечена ассоциация с индексами CONGA, LI, LBGI, HBGI, MVALUE, MAG. При этом фактором риска нарушения кровотока при проведении бесконтрастной перфузии является уровень АГ.

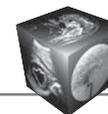
Обсуждение

Патфизиологические механизмы, лежащие в основе когнитивных нарушений, связанных с СД 1 типа, сложны и многофакторны: как гипогликемия, так и гипергликемия могут способствовать когнитивным нарушениям при данной патологии [6]. Многие исследования брали за основу роль гипогликемии в данном процессе, однако крупное продольное эпидемиологическое исследование не выявило такой связи [7]. В последних исследованиях постепенно признается роль вызванных гипергликемией церебральных микрососудистых изменений, таких как нарушение гематоэнцефалического барьера и церебральной ауторегуляции [8], влияющих на локальный мозговой кровоток [9]. Адекватный общий церебральный кровоток необходим для поддержания нормальной нейронной активности и метаболизма, и любое его нарушение приведет к потенциальному повреждению мозга и когнитивной дисфункции [10]. В прове-

денном исследовании показана роль вариабельности гликемии, которая в настоящее время играет роль в развитии микроангиопатий при СД 1 типа [11].

Показано, что СД является независимым предиктором развития региональной гипоперфузии и когнитивных нарушений при СД, особенно 2 типа [12]. Предыдущие исследования с использованием в основном полуколичественных методов для сравнения регионального мозгового потока с глобальным мозговым кровообращением у больных СД 1 типа показали снижение CBF в целом [13, 14]. Некоторые работы показали снижение микроциркуляции в лобной, теменной и затылочной долях головного мозга при СД 1 типа [15]. Так, в проведенном исследовании отмечено нарушение кровотока во всех долях головного мозга, затрагивающее белое и серое вещество. Что интересно: к основным факторам, влияющим на данный процесс, ученые отнесли возраст, гипергликемию и гиперинсулинемию [16]. В данном исследовании наибольшее значение, кроме гипергликемии, имели анамнестические данные, длительность заболевания, уровень холестерина и степень АГ, которые являются общими для развития нейродегенеративного процесса [17]. Дисгликемия была подтверждена не во всех работах, так, при манифестации уровень HbA_{1c} не показал ассоциацию с гипоперфузией головного мозга, тогда как хроническая гипергликемия при СД 2 типа была связана с более низким общим церебральным кровотоком в височной области [6, 18].

Что касается подкорковых образований, то известно, что таламус активируется на ранней стадии умеренной гипогликемии у пациентов с СД 1 типа, что отображается увеличением церебрального кровотока, которое происходит в таламусе здоровых людей в ранней фазе умеренной гипогликемии [19, 20]. Рабочая память при гипогликемии была нарушена, при этом нарушение выполнения нейропсихологического тестирования было достоверно связано с повышенной активностью в лобной, теменной долях и таламусе, а также со снижением активности в височной доле. Активация рабочей памяти статистически значимо увеличивала кровотоки в стриатуме при гипогликемии [21]. Однако в данном исследовании различия в микроциркуляции таламуса выявлено не было в группах с когнитивными нарушениями и без, хотя гипогликемии играли роль и встречались у обследованных пациентов, но отмечались различия в области скорлупы. В работе Н. Toprak и соавт. также отмечена роль снижения перфузии таламуса, тогда как существенной разницы в маркерах перфузии хвостового ядра выявлено не было. В данном



исследовании при проведении мониторинга гликемии влияние некоторых коэффициентов приводило к изменениям в данном ядре [22].

Подводя итог и отмечая ограничения, необходимо отметить, что сложность сравнения полученных результатов связана с тем, что исследований в данной области проведено немного и группы сравнения достаточно различны, например группы с чувствительностью или ее отсутствием к гипогликемии, или СД 1 типа и здоровые добровольцы после ночной смены, что, конечно, затрудняет оценку репрезентативности данных. Однако полученные результаты показывают роль вариабельности гликемии и зачастую бессимптомного нарушения микроциркуляции при СД 1 типа и требуют дальнейшего изучения.

Заключение

Микроциркуляторные нарушения при СД 1 типа больше связаны как с повышением уровня HbA_{1c} , так и с вариабельностью гликемии. Наибольшее влияние на корковые структуры по данным перфузии оказывают гипергликемия и следующие индексы вариабельности гликемии: индекс длительного повышения гликемии, риск гипергликемии и гипогликемии, скорость изменения гликемии, индикатор качества контроля гликемии, а при бесконтрастной – качество контроля гликемии и скорость ее изменения, риски гипо- и гипергликемии. Основными факторами изменения микроциркуляции головного мозга являются эпизоды тяжелой гипогликемии в анамнезе, длительность заболевания, АГ, повышенный уровень холестерина. Отдельных маркеров для оценки когнитивных нарушений при СД 1 типа выявлено не было.

Финансирование

При поддержке гранта Президента РФ, соглашение 075-15-2020-192 от 19.03.2020.

Участие авторов

Самойлова Ю.Г. – концепция и дизайн исследования, проведение исследования, написание текста, ответственность за целостность всех частей статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

Матвеева М.В. – концепция и дизайн исследования, проведение исследования, статистическая обработка данных, анализ и интерпретация полученных данных, написание текста, подготовка и редактирование текста, подготовка, создание опубликованной работы.

Тонких О.С. – проведение исследования, сбор и обработка данных, участие в научном дизайне, написание текста, подготовка и редактирование текста.

Фимущкина Н.Ю. – сбор и обработка данных, статистическая обработка данных.

Authors' participation

Samoilova Yu.G. – concept and design of the study, conducting research, writing text, responsibility for the integrity of all parts of the article, approval of the final version of the article

Matveeva M.V. – concept and design of the study, conducting research, statistical analysis, analysis and interpretation of the obtained data, writing text, text preparation and editing, preparation and creation of the published work.

Tonkikh O.S. – collection and analysis of data, collection and analysis of data, participation in scientific design, writing text, text preparation and editing.

Fimushkina N.Yu. – сбор и обработка данных, статистическая обработка данных.

Список литературы [References]

- Li W., Huang E., Gao S. Type 1 Diabetes Mellitus and Cognitive Impairments: A Systematic Review. *J. Alzheimers. Dis.* 2017; 57 (1): 29–36. <http://doi.org/10.3233/JAD-161250>
- Forbes J.M., Cooper M.E. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol. Rev.* 2013; 93 (1): 137–188.
- Wu D., Wu C., Zhong Y. The association between paroxonase 1 activity and the susceptibilities of diabetes mellitus, diabetic macroangiopathy and diabetic microangiopathy. *J. Cell. Mol. Med.* 2018; 22 (9): 4283–4291. <http://doi.org/10.1111/jcmm.13711>
- Emanuel A.L., van Duinkerken E., Wattjes M.P., Klein M., Barkhof F., Snoek F.J., Diamant M., Eringa E.C., Ijzerman R.G., Serné E.H. The presence of cerebral white matter lesions and lower skin microvascular perfusion predicts lower cognitive performance in type 1 diabetes patients with retinopathy but not in healthy controls-A longitudinal study. *Microcirculation.* 2019; 26 (3): e12530. <http://doi.org/10.1111/micc.12530>
- Page K.A., Arora J., Qiu M., Relwani R., Constable R.T., Sherwin R.S. Small decrements in systemic glucose provoke increases in hypothalamic blood flow prior to the release of counterregulatory hormones. *Diabetes.* 2009; 58: 448–452.
- Song J., Cui S., Chen Y., Ye X., Huang X., Su H., Zhou Y., Liu X., Chen W., Shan X., Yan Z., Liu K. Disrupted Regional Cerebral Blood Flow in Children With Newly-Diagnosed Type 1 Diabetes Mellitus: An Arterial Spin Labeling Perfusion Magnetic Resonance Imaging Study. *Front. Neurol.* 2020; 11: 572.
- Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group, Jacobson AM, Musen G, Ryan CM, Silvers N, Cleary P, Waberski B, Burwood A, Weinger K, Bayless M, Dahms W, Harth J. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356 (18): 1842–1852. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa066397>. *Erratum in: N. Engl. J. Med.* 2009; 361 (19): 1914.
- Hardigan T., Ward R., Ergul A. Cerebrovascular complications of diabetes: focus on cognitive dysfunction. *Clin. Sci. (Lond.).* 2016; 130 (20): 1807–1822. <http://doi.org/10.1042/CS20160397>



9. Mogi M., Horiuchi M. Neurovascular coupling in cognitive impairment associated with diabetes mellitus. *Circ. J.* 2011; 75 (5): 1042–1048. <http://doi.org/10.1253/circj.cj-11-0121>
10. Toth P., Tarantini S., Csiszar A., Ungvari Z. Functional vascular contributions to cognitive impairment and dementia: mechanisms and consequences of cerebral autoregulatory dysfunction, endothelial impairment, and neurovascular uncoupling in aging. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2017; 312 (1): H1–H20. <http://doi.org/10.1152/ajpheart.00581.2016>
11. Lachin J.M., Bebu I., Bergenstal R.M., Pop-Busui R., Service F.J., Zinman B., Nathan D.M.; DCCT/EDIC Research Group. Association of Glycemic Variability in Type 1 Diabetes With Progression of Microvascular Outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care.* 2017; 40 (6): 777–783. <http://doi.org/10.2337/dc16-2426>.
12. Képes Z., Nagy F., Budai Á., Barna S., Esze R., Somodi S., Káplár M., Garai I., Varga J. Age, BMI and diabetes as independent predictors of brain hypoperfusion. *Nucl. Med. Rev.* 2021; 24 (1):11–15.
13. van Golen L.W., Huisman M.C., Ijzerman R.G., Hoetjes N.J., Schwarte L.A., Lammertsma A.A., Diamant M. Cerebral blood flow and glucose metabolism measured with positron emission tomography are decreased in human type 1 diabetes. *Diabetes.* 2013; 62 (8): 2898–2904. <http://doi.org/10.2337/db12-1159>
14. Bronson-Castain K.W., Bearse M.A. Jr, Neuville J., Jonasdottir S., King-Hooper B., Barez S., Schneck M.E., Adams A.J. Early neural and vascular changes in the adolescent type 1 and type 2 diabetic retina. *Retina.* 2012; 32: 92–102.
15. Brands A.M., Kessels R.P., de Haan E.H., Kappelle L.J., Biessels G.J. Cerebral dysfunction in type 1 diabetes: effects of insulin, vascular risk factors and blood-glucose levels. *Eur. J. Pharmacol.* 2004; 490:159–168.
16. Káplár M., Paragh G., Erdei A., Csongrádi E., Varga E., Garai I., Szabados L., Galuska L., Varga J. Changes in cerebral blood flow detected by SPECT in type 1 and type 2 diabetic patients. *J. Nucl. Med.* 2009; 50 (12): 1993–1998. <http://doi.org/10.2967/jnumed.109.066068>
17. Daulatzai M.A. Cerebral hypoperfusion and glucose hypometabolism: Key pathophysiological modulators promote neurodegeneration, cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *J. Neurosci. Res.* 2017; 95 (4): 943–972. <http://doi.org/10.1002/jnr.23777>
18. Last D., Alsop D.C., Abduljalil A.M., Marquis R.P., de Bazelaire C., Hu K., Cavallerano J., Novak V. Global and regional effects of type 2 diabetes on brain tissue volumes and cerebral vasoreactivity. *Diabetes Care.* 2007; 30 (5): 1193–1199. <http://doi.org/10.2337/dc06-2052>; Song J-2020
19. van Elderen S.G., Brandts A., van der Grond J., Westenberg J.J., Kroft L.J., van Buchem M.A., Smit J.W., de Roos A. Cerebral perfusion and aortic stiffness are independent predictors of white matter brain atrophy in type 1 diabetic patients assessed with magnetic resonance imaging. *Diabetes Care.* 2011; 34 (2): 459–463. <http://doi.org/10.2337/dc10-1446>
20. Mangia S., Tesfaye N., De Martino F., Kumar A.F., Kollasch P., Moheet A.A., Eberly L.E., Seaquist E.R. Hypoglycemia-induced increases in thalamic cerebral blood flow are blunted in subjects with type 1 diabetes and hypoglycemia unawareness. *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.* 2012; 32 (11): 2084–2090. <http://doi.org/10.1038/jcbfm.2012.117>
21. Gejl M., Gjedde A., Brock B., Møller A., van Duinkerken E., Haahr H.L., Hansen C.T., Chu P.L., Stender-Petersen K.L., Rungby J. Effects of hypoglycaemia on working memory and regional cerebral blood flow in type 1 diabetes: a randomised, crossover trial. *Diabetologia.* 2018; 61 (3): 551–561. <http://doi.org/10.1007/s00125-017-4502-1>
22. Toprak H., Yetis H., Alkan A., Filiz M., Kurtcan S., Aralasmak A., Aksu M.Ş., Cesur Y. Relationships of DTI findings with neurocognitive dysfunction in children with Type 1 diabetes mellitus. *Br J Radiol.* 2016; 89 (1059): 20150680. <http://doi.org/10.1259/bjr.20150680>

Для корреспонденции*: Матвеева Мария Владимировна – 634050 Томск, Московский тракт, 2. ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра детских болезней. Тел.: +7-913-815-25-52. E-mail: matveeva.mariia@yandex.ru

Самойлова Юлия Геннадьевна – доктор мед. наук, профессор, заведующая кафедрой детских болезней ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск. <https://orcid.org/0000-0002-2667-4842>

Матвеева Мария Владимировна – доктор мед. наук, доцент кафедры детских болезней ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск. <https://orcid.org/0000-0001-9966-6686>

Тонких Ольга Сергеевна – канд. мед. наук, заведующая отделением томографических методов ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск. <https://orcid.org/0000-0003-0589-0260>

Фимущкина Наталья Юрьевна – аспирант кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск. <https://orcid.org/0000-0002-6452-6584>

Contact*: Maria V. Matveeva – Moskovskii trakt, 2, Tomsk 634050, Russian Federation. Siberian State Medical University; Department of Children's Diseases. Phone: +7-913-815-25-52. E-mail: matveeva.mariia@yandex.ru

Yulia G. Samoilo – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Children's Diseases Siberian State medical University, Tomsk. <https://orcid.org/0000-0002-2667-4842>

Maria V. Matveeva – Doct. of Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pediatric Medicine Siberian State medical University, Tomsk. <https://orcid.org/0000-0001-9966-6686>

Olga S. Tonkikh – Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Tomographic Methods Siberian State medical University, Tomsk. <https://orcid.org/0000-0003-0589-0260>

Natalia Yu. Fimushkina – Postgraduate student, Department of Department of Internal Medicine with a course of clinical pharmacology, Siberian State medical University, Tomsk. <https://orcid.org/0000-0002-6452-6584>