

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-37-44>  
УДК 616.379-008.64-053.2:616.89-008.454

# Факторы риска когнитивных нарушений при сахарном диабете 1-го типа у детей и подростков: патофизиологические аспекты (обзор литературы)

Камаева К.С., Быков Ю.В.

Ставропольский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (СтГМУ Минздрава России), 355017, Российская Федерация, Ставрополь, ул. Мира, 310

## Аннотация

Сахарный диабет (СД) 1-го типа у детей и подростков сопровождается не только метаболическими нарушениями, но и формированием когнитивных расстройств, которые на начальных этапах могут протекать субклинически. Эти нарушения отражают поражение центральной нервной системы, которое развивается под действием множественных патофизиологических механизмов. Современные исследования демонстрируют, что на когнитивный статус детей с СД 1-го типа влияет сочетание острых и хронических факторов, включая эпизоды гипо- и гипергликемии, диабетический кетоацидоз, длительное течение заболевания и нарушение гликемического контроля.

Цель обзора. Обобщение литературных данных о механизмах формирования когнитивных нарушений при СД 1-го типа, а также возможностях их ранней диагностики и профилактики. Обсуждаются роль нейровоспаления, оксидативного стресса, изменений транспортеров глюкозы и нейрогенеза, микрососудистых осложнений, дисбактериоза кишечника и коморбидных психических состояний в патогенезе когнитивной дисфункции. Также рассматриваются сложности стандартизированной оценки когнитивного статуса в педиатрической популяции, возможности использования лабораторных и нейровизуализационных маркеров, а также перспективы их внедрения в клиническую практику. Внимание уделяется влиянию когнитивных нарушений на обучение, социальную адаптацию и качество жизни пациентов. Представленные данные подчёркивают необходимость разработки персонализированных стратегий профилактики и вмешательства. Когнитивные расстройства при СД 1-го типа рассматриваются как один из ведущих факторов, определяющих долгосрочный прогноз и адаптационные ресурсы пациентов молодого возраста.

<b>Ключевые слова:</b>	сахарный диабет 1-го типа; дети и подростки; когнитивные нарушения; нейровоспаление; гипогликемия; гипергликемия; гликированный гемоглобин; микрососудистые осложнения.
<b>Финансирование:</b>	выполнено без финансовой поддержки грантов, общественных, некоммерческих, коммерческих организаций и структур.
<b>Для цитирования:</b>	Камаева К.С., Быков Ю.В. Факторы риска когнитивных нарушений при сахарном диабете 1-го типа у детей и подростков: патофизиологические аспекты (обзор литературы). <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2025;40(4):37–44. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-37-44">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-37-44</a>

# Risk factors for cognitive impairments in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: pathophysiological aspects (literature review)

Kamaeva K.S., Bykov Yu.V.

Stavropol State Medical University, 310, Mira str., Stavropol, 355017, Russian Federation

## Abstract

Type 1 diabetes mellitus (T1DM) in children and adolescents is associated not only with metabolic disturbances but also with the development of cognitive impairments, which may initially present subclinically. These impairments reflect central nervous system involvement driven by a variety of pathophysiological mechanisms. Recent studies have demonstrated that the cognitive status of children with T1DM is influenced by both acute and chronic factors, including episodes of hypo- and hyperglycemia, diabetic ketoacidosis, disease duration, and poor glycemic control. Aim. Summarize current literature on the mechanisms underlying cognitive impairment in T1DM, as well as the possibilities for early diagnosis and prevention. The roles of neuroinflammation, oxidative stress, altered glucose transporter function, impaired neurogenesis, microvascular complications, gut dysbiosis, and psychiatric comorbidities in the pathogenesis of cerebral dysfunction are discussed. Particular attention is given to the methodological challenges of assessing cognitive status in the pediatric population, the potential use of laboratory and neuroimaging markers, and their clinical applicability. The review also highlights the impact of cognitive impairment on learning, social adaptation, and quality of life in patients. The data presented emphasize the need for the development of personalized strategies for prevention and intervention. Cognitive disturbances in T1DM are increasingly recognized as a major factor influencing long-term prognosis and the adaptive capacity of young patients.

## Keywords:

type 1 diabetes mellitus; children, adolescents; cognitive impairment; pathophysiology; neuroinflammation; hypoglycemia; hyperglycemia; glycosylated hemoglobin; microvascular complications.

## Funding:

the work was carried out without financial support from grants, public, non-profit, commercial organizations and structures.

## For citation:

Kamaeva K.S., Bykov Yu.V. Risk factors for cognitive impairments in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: pathophysiological aspects (literature review). *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2025;40(4): 37–44. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-37-44>

## Введение

Сахарный диабет 1-го типа (СД 1-го типа) представляет собой наиболее распространённую эндокринную патологию среди детского и подросткового населения, с распространённостью, по последним оценкам, достигающей приблизительно 15 миллионов случаев во всём мире [1]. Это хроническое аутоиммунное заболевание возникает вследствие селективного разрушения  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, что приводит к снижению или полной утрате синтеза эндогенного инсулина и, как следствие, к абсолютной инсулиновой недостаточности [2]. Дебют заболевания в педиатрической популяции, как правило, характеризуется выраженной клинической симптоматикой, нередко осложняется развитием диабетического кетоацидоза (ДКА) – острого жизнеугрожающего состояния, обусловленного глубокими метаболическими нарушениями [3]. На фоне прогрессирования заболевания у большинства детей формируются хронические осложнения, в том числе микрососудистые, такие как пролиферативная ретинопатия, нефропатия и нейропатия, что является результатом длительной персистирующей гипергликемии и нарушенного метаболического контроля [4].

Высокая распространённость СД 1-го типа среди детей и подростков, а также его существенное влияние на показатели заболеваемости, смертности и качество

жизни, обуславливают особую актуальность изучения долгосрочных последствий заболевания. Особое внимание в последние годы уделяется таким осложнениям, как поражение центральной нервной системы (ЦНС), что связано не только с метаболическим дистрессом, но и с нейровоспалительными, сосудистыми и нейродегенеративными изменениями [1]. Согласно современным представлениям, ЦНС рассматривается как одна из ключевых мишеней при хроническом течении СД 1-го типа в детском возрасте [5].

Несмотря на то, что связь между СД и поражением структур головного мозга впервые была отмечена более века назад, только в последние десятилетия наблюдается значительный рост числа исследований, направленных на изучение влияния данного заболевания на когнитивные функции в педиатрической популяции [5]. Уже в начале XX века было отмечено, что пациенты с СД демонстрируют нарушения памяти и внимания [6]. В 1950-х годах для обозначения таких проявлений в клинической практике был предложен термин «диабетическая энцефалопатия», что стало основой для формирования отдельного направления в эндокринологической неврологии [6].

Современные клинико-нейропсихологические исследования убедительно демонстрируют, что у детей и подростков с СД 1-го типа наблюдается статистически

значимое снижение ряда когнитивных показателей по сравнению со здоровыми сверстниками [5, 7]. Наиболее часто страдают скорость психомоторной реакции, когнитивная гибкость, избирательное и устойчивое внимание, а также уровень общего интеллекта [3, 6, 7]. Согласно данным обобщённых мета-анализов, подростки с данным заболеванием демонстрируют достоверно более низкие результаты в тестах на оценку исполнительных функций, включая рабочую память, обучение и скорость обработки информации [8]. Более того, установлено, что клинически значимые когнитивные нарушения (КН) выявляются также у взрослых пациентов среднего возраста, у которых СД 1-го типа манифестировал в детстве, что указывает на стойкий и прогрессирующий характер нейрокогнитивного дефицита [7]. Таким образом, СД 1-го типа, развивающийся в детском возрасте, следует рассматривать как независимый фактор риска формирования КН и, в перспективе, нейродегенеративных заболеваний, включая деменцию [3].

Анализ современных источников свидетельствует о том, что патофизиологические основы развития КН при СД 1-го типа остаются до конца не выясненными и требуют дальнейшего углублённого изучения [2]. На сегодняшний день считается, что этиопатогенез когнитивных нарушений в контексте СД 1-го типа является многофакторным и полимеханистичным [1]. Он включает как непосредственные последствия нарушенного углеводного обмена и энергодифицита в нейронах, так и отдалённые последствия хронической сосудистой патологии, сопровождающейся изменением метаболизма головного мозга и нарушением гематоэнцефалического барьера [5].

В связи с вышесказанным, в рамках настоящего обзора предпринимается попытка систематизации патогенетических факторов, вовлечённых в развитие КН у детей и подростков с СД 1-го типа, с целью более глубокого понимания механизмов нейроцеребральной дисфункции и выработки потенциальных направлений для ранней диагностики, профилактики и коррекции данных нарушений.

### Методология исследования

Настоящий обзор подготовлен на основе систематического и целенаправленного анализа актуальных научных публикаций, посвящённых изучению факторов риска и патофизиологических механизмов формирования КН при СД 1-го типа у детей и подростков. Информационный поиск проводился с привлечением авторитетных международных и отечественных источников, включённых в базы данных PubMed, Scopus, Google Scholar и eLibrary. Временные рамки анализа охватывали публикации за период с 2013 по 2023 годы включительно.

Ключевыми критериями включения являлись: наличие в публикациях прямых указаний на взаимосвязь между СД 1-го типа и КН в детском и подростковом возрасте, наличие описания патофизиологических механизмов, подтверждённых экспериментальными или клиническими данными, а также применение стандартизированных методов когнитивной оценки. Исключались публикации с ограниченным объёмом информации, недостаточным уровнем доказательности или описательные материалы без методологической базы. Поиск проводился с использованием следующих терминов и их комбинаций: type 1 diabetes mellitus, cognitive impairment, children, adolescents, neuroinflammation, glycemic control, hypoglycemia, hyperglycemia, HbA1c, diabetic ketoacidosis,

neurodevelopment, gut microbiota, oxidative stress и другие релевантные понятия. Всего в итоговый массив анализа было включено 50 источников различного типа, в том числе оригинальные статьи, систематические обзоры и мета-анализы.

### Острая гипогликемия

Острая гипогликемия представляет собой одно из наиболее частых и потенциально опасных осложнений, возникающих у пациентов с СД 1-го типа в детском и подростковом возрасте. Её патогенетическая роль в формировании КН на сегодняшний день подтверждена рядом экспериментальных и клинических исследований, что делает данное состояние предметом особого внимания в контексте невропедиатрии [3]. Основным источником энергии для головного мозга, как известно, является глюкоза, и при её дефиците в условиях гипогликемии нарушается метаболическая стабильность нейрональных структур [3].

В ходе гипогликемического эпизода происходят нарушения регуляции глюкозного транспорта в головной мозг, прежде всего за счёт дестабилизации работы транспортеров GLUT. Особое внимание уделяется GLUT1, GLUT3 и GLUT4 – ключевым участникам транспорта глюкозы в мозговую ткань [9]. Результаты доклинических моделей показали, что при гипогликемии активность этих транспортеров может как увеличиваться в условиях компенсаторного ответа, так и снижаться при повторных эпизодах, что приводит к ограничению поступления глюкозы в определённые зоны мозга, включая гиппокамп и мозжечок [9]. Установлено, что именно гиппокамп обладает высокой чувствительностью к глюкозному дефициту и повреждениям, связанным с нарушением энергетического обмена [9].

Помимо изменений в системе транспорта, гипогликемия оказывает непосредственное влияние на клеточный метаболизм, снижая выработку АТФ, активируя каскады апоптоза и способствуя окислительному стрессу [10]. Это может приводить к нарушению нейрональной интеграции, снижению нейропластичности и гибели нейронов, особенно в тех отделах, которые ответственны за память, внимание и исполнительные функции [11]. Повторяющиеся эпизоды гипогликемии, особенно в раннем возрасте, оказывают кумулятивное влияние, усугубляя степень нейродеструкции и формируя стойкие когнитивные дефициты.

Некоторые авторы описывают формирование так называемого патофизиологического порочного круга: гипогликемия провоцирует КН, а снижение когнитивных способностей, в свою очередь, ухудшает комплаентность и способность пациента эффективно контролировать уровень глюкозы, что повышает риск новых эпизодов гипогликемии [12]. Клинические наблюдения показывают, что дети, перенёвшие частые эпизоды тяжёлой гипогликемии, имеют достоверно худшие показатели в тестах на внимание, зрительную и вербальную память по сравнению со сверстниками без подобных эпизодов [8].

Особенно уязвимой категорией считаются дети, у которых дебют СД 1-го типа приходится на младший возраст. В этом периоде наблюдается максимальная незрелость нейрональных связей и высокая чувствительность головного мозга к энергетическим нарушениям [13]. В то же время следует учитывать, что не все исследования подтверждают прямую и статистически значимую связь

между частотой гипогликемий в детстве и последующим развитием КН. Некоторые данные свидетельствуют об отсутствии корреляции между числом эпизодов гипогликемии и выраженностью когнитивных дефицитов у детей с СД 1-го типа [6].

Интерес представляет также тот факт, что при длительном наблюдении за пациентами, перенёвшими гипогликемию в детстве, КН становятся более выраженными уже во взрослом возрасте. Это может свидетельствовать о наличии отсроченного негативного влияния гипогликемических эпизодов на нейрональное развитие и о постепенном снижении когнитивных резервов по мере взросления [14, 15].

### Хроническая гипергликемия

Хронически повышенные уровни глюкозы в крови при СД 1-го типа у детей и подростков рассматриваются как один из ведущих факторов, способствующих развитию КН. Длительное существование гипергликемией оказывает системное воздействие на структуры головного мозга, формируя комплексные патофизиологические нарушения, включающие нейровоспаление, оксидативный стресс, эндотелиальную дисфункцию, митохондриальные расстройства, а также нарушение целостности гематоэнцефалического барьера [3].

Особенно значимыми в данном контексте являются патологические процессы, происходящие в гиппокампе – ключевой области, ответственной за процессы памяти, обучения и регуляции эмоционального фона. Исследования показывают, что хроническая гипергликемия сопровождается активацией провоспалительных каскадов в гиппокампальной зоне, что приводит к повреждению нейрональных структур и нарушению межнейрональных связей [16]. Установлено повышение уровней таких воспалительных медиаторов, как IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18, TNF- $\alpha$ , а также активация сигнальных путей, связанных с NLRP3-инфламмасомой и HMGB1, что свидетельствует о выраженном воспалительном компоненте нейропатологии при СД 1-го типа [19].

Кроме воспалительных факторов, в патогенез КН вовлекаются механизмы апоптоза, индуцированные гипергликемией. В частности, отмечена активность каспазы-1, участвующей в процессах клеточной гибели, что усугубляет нейродеструктивные изменения [20]. Наряду с этим, хроническая гипергликемия способствует активации свободнорадикальных реакций, нарушению митохондриального дыхания и снижению энергетического потенциала нейронов, что особенно критично в педиатрическом возрасте, когда идёт активное формирование нейросетей.

Результаты нейровизуализационных и нейропсихологических исследований показывают, что дети с длительным нарушением гликемического контроля демонстрируют снижение объёма отдельных мозговых структур, особенно в лобной и височной долях, что коррелирует с ухудшением долговременной памяти, снижением когнитивной гибкости и замедлением обработки информации [21]. Эти изменения, как правило, имеют стойкий характер и не компенсируются при кратковременной нормализации гликемии.

Некоторые авторы подчёркивают, что даже умеренное, но хроническое превышение целевых уровней глюкозы в крови может вызывать структурные и функциональные нарушения в ЦНС, особенно при длительном

воздействии на незрелый мозг [22]. В клинической практике это проявляется снижением успеваемости в школе, затруднением в обучении новым навыкам, нарушением концентрации внимания и снижением мотивации. Дети с таким типом метаболического профиля чаще демонстрируют когнитивные дефициты при выполнении заданий на логическое мышление, зрительно-пространственную ориентацию и рабочую память.

### Острая гипергликемия (диабетический кетоацидоз)

ДКА является тяжёлым острым осложнением СД 1-го типа, нередко сопровождающим его дебют и встречающимся в педиатрической популяции с высокой частотой [3]. На сегодняшний день установлено, что ДКА может вызывать острые и отдалённые изменения в структуре и функции головного мозга, в том числе приводить к формированию КН [23].

Механизмы повреждения ЦНС при ДКА включают активацию нейровоспалительных реакций, апоптотических процессов, нарушение нейрогенеза и запуск нейродегенеративных каскадов [24]. Исследования на животных моделях показали, что ДКА вызывает системное и центральное воспаление с вовлечением ключевых структур головного мозга, таких как гиппокамп и кора больших полушарий [27]. Установлено, что острая гипергликемия, характерная для ДКА, сопровождается усилением оксидативного стресса, нарушением энергетического метаболизма и вазогенным отёком, что усугубляет структурные повреждения мозговой ткани [25].

Доклинические эксперименты продемонстрировали, что воспалительная реакция в мозге, индуцированная ДКА, может сохраняться длительное время после нормализации гликемии, что указывает на вероятность отложенного влияния на когнитивные функции [27]. Также было показано, что эпизоды ДКА могут вызывать нарушение синаптической пластичности и снижение экспрессии нейротрофических факторов, отвечающих за выживание и развитие нейронов [28].

Клинические данные подтверждают, что даже однократный эпизод ДКА у ребёнка с СД 1-го типа может быть ассоциирован с незначительным снижением IQ и нарушением кратковременной памяти [29]. Результаты когортных исследований демонстрируют, что у детей с повторяющимися эпизодами ДКА чаще выявляются признаки КН, выражающиеся в снижении когнитивной гибкости, нарушении внимания и замедлении обработки информации [30].

Считается, что чем моложе возраст пациента на момент перенесённого эпизода ДКА, тем выше риск стойких когнитивных нарушений в будущем [30]. Это может быть связано с особенностями развития ЦНС в раннем возрасте, когда мозг особенно чувствителен к метаболическому стрессу и воспалительным повреждениям [27]. Кроме того, ДКА может вызывать транзиторные или стойкие изменения мозгового кровотока, нарушая перфузию критически важных областей и способствуя ишемическому повреждению [26].

### Контроль гликированного гемоглобина (HbA1c)

HbA1c является интегральным биомаркером, отражающим уровень гликемии за предшествующие 2–3 месяца и широко используется в клинической практике для оценки эффективности метаболического контроля у пациентов с СД 1-го типа [31]. Исследования показывают, что



повышение уровня HbA1c достоверно ассоциировано с ухудшением когнитивных функций у детей и подростков с данным заболеванием [31].

Одним из основных механизмов, связывающих высокий уровень HbA1c с КН, считается усиление системного и нейронального воспаления, а также оксидативного стресса, приводящего к повреждению сосудов и нейронов [32]. Установлена положительная корреляция между уровнем HbA1c и выраженностью когнитивного дефицита, особенно в таких сферах, как внимание, кратковременная память и исполнительные функции [32]. Подростки с неудовлетворительным гликемическим контролем демонстрируют снижение показателей IQ и ухудшение способности к концентрации по сравнению с пациентами, у которых уровень HbA1c находится в целевых пределах [32].

В одном из исследований сообщалось, что у детей с уровнем HbA1c выше 7% когнитивные нарушения выявлялись в 61,3% случаев, тогда как при значениях ниже этого порога КН встречались только у 11,1% пациентов [23]. Данный факт подчёркивает значимость гликемического контроля как независимого прогностического фактора в отношении когнитивного функционирования. Более того, дети с повышенным HbA1c демонстрировали худшие результаты при выполнении заданий, связанных с математическим счётом, логикой и зрительно-пространственным мышлением [33].

Нарушение гликемического контроля может также приводить к нарушению нейрогенеза и снижению экспрессии белков, ответственных за формирование и стабилизацию синаптических связей, что обуславливает снижение когнитивной пластичности [32]. В связи с этим контроль HbA1c приобретает значение не только как параметр метаболического благополучия, но и как инструмент оценки рисков нейropsychологических отклонений.

### Незрелость центральной нервной системы

Одним из существенных факторов, повышающих уязвимость детей с СД 1-го типа к развитию КН, является функциональная и морфологическая незрелость центральной нервной системы в детском и подростковом возрасте [34]. ЦНС в этот период находится в стадии активного формирования, характеризующегося ростом нейрональных связей, миелинизацией и становлением нейротрансмиттерных систем, что делает её особенно чувствительной к метаболическим нарушениям [34].

Данные нейровизуализационных исследований свидетельствуют о наличии структурных изменений головного мозга у детей с СД 1-го типа, в частности уменьшения объёма белого и серого вещества по сравнению с контрольной группой [34]. Эти изменения ассоциированы с когнитивными дефицитами, включающими снижение скорости обработки информации, нарушения внимания и рабочей памяти. Более того, снижение перфузии и кровоснабжения определённых участков мозга у детей с СД 1-го типа было зафиксировано даже при отсутствии выраженных осложнений или длительного стажа заболевания [35].

Установлено, что дети с недавним дебютом заболевания демонстрируют снижение мозгового кровотока в зрительной и сенсомоторной коре, что может указывать на раннее вовлечение этих областей в патологический процесс [35]. Даже при относительно стабильном метаболическом контроле фиксировались изменения в ней-

рофизиологических параметрах, что подчёркивает роль возрастной уязвимости мозга как одного из ключевых факторов риска формирования КН.

Дополнительно было показано, что дети с СД 1-го типа демонстрируют снижение показателей IQ и моторной координации по сравнению с детьми без данной патологии, даже в случаях отсутствия тяжёлых гипо- или гипергликемических эпизодов [36]. Это указывает на то, что сам факт наличия заболевания, накладывающийся на этапы формирования нейрокогнитивных функций, может оказывать неблагоприятное влияние на когнитивное развитие независимо от других осложнений.

### Продолжительность заболевания

Длительность течения СД 1-го типа у детей и подростков представляет собой важный фактор, потенциально влияющий на риск формирования КН. С накоплением метаболических нарушений и развитием хронических осложнений увеличивается вероятность вовлечения ЦНС в патологический процесс, даже при отсутствии острых клинических манифестаций [3].

Исследования показывают, что длительное существование СД 1-го типа ассоциировано с нарастанием когнитивного дефицита, включая ухудшение памяти, внимания и скорости психической реакции [37]. Причём подобные нарушения выявляются и у пациентов без выраженных сосудистых осложнений, что указывает на возможное прямое воздействие длительного метаболического дисбаланса на мозговые структуры [37]. Установлено, что кумулятивный эффект хронической гипергликемии и сопутствующих нарушений энергетического обмена с течением времени приводит к структурным и функциональным изменениям в нейрональных сетях, особенно в префронтальной и височной коре [3].

Ряд когортных исследований продемонстрировал, что пациенты, у которых заболевание началось в детском возрасте и продолжалось более 10 лет, имели более выраженные проявления КН в зрелом возрасте по сравнению с теми, у кого СД 1-го типа развился позже [7, 38]. Это подчёркивает значимость возраста дебюта и длительности заболевания как взаимосвязанных факторов, усугубляющих риск нейрокогнитивного дефицита. Причём раннее начало заболевания ассоциируется не только с более высокой частотой КН, но и с более тяжёлой их выраженностью.

Также было показано, что продолжительное течение заболевания связано с усилением микроваскулярных и нейровоспалительных процессов, что дополнительно влияет на нейродегенерацию и когнитивную нестабильность [39]. Снижение когнитивного резерва у пациентов с длительным стажем СД 1-го типа может проявляться в снижении обучаемости, ухудшении исполнительных функций и снижении адаптивных возможностей при психоэмоциональных и учебных нагрузках.

### Микрососудистые осложнения

Микрососудистые осложнения СД 1-го типа, включая диабетическую нефропатию и ретинопатию, представляют собой важное звено в патогенезе КН у детей и подростков. Эти осложнения не только отражают системное сосудистое повреждение, но и прямо или опосредованно участвуют в нарушении церебральной микроциркуляции, что может приводить к снижению когнитивных функций [40].

Результаты клинических исследований указывают на наличие связи между альбуминурией и снижением когнитивной активности у педиатрических пациентов с СД 1-го типа [41]. Выявлено, что нарушение функции почек на фоне диабетической нефропатии сопровождается ухудшением внимания, исполнительных функций и скорости обработки информации. Подобные изменения, по-видимому, обусловлены нарушением системного гомеостаза, нарастающим воспалением и изменением водно-электролитного баланса, что в совокупности влияет на работу ЦНС [41].

Диабетическая ретинопатия также рассматривается как индикатор микрососудистого поражения, ассоциированного с КН. Нарушения в сосудистой сети сетчатки, такие как сужение артерий и расширение вен, имеют корреляцию с атрофией головного мозга, особенно белого вещества, что, в свою очередь, связывается с когнитивными дефицитами [42]. Подобные сосудистые изменения являются отражением более широкого системного процесса, включающего церебральную гипоперфузию и снижение доставки глюкозы к нейронам [43].

Нейровизуализационные данные подтверждают, что у детей с СД 1-го типа и микрососудистыми осложнениями наблюдается уменьшение объёмов белого вещества, особенно в перивентрикулярных и субкортикальных зонах [44]. Эти морфологические изменения коррелируют с ухудшением когнитивных показателей, в том числе снижением вербального интеллекта, замедлением темпа выполнения заданий и нарушением рабочей памяти. Таким образом, степень выраженности микрососудистых изменений может использоваться как предиктор риска развития КН.

Особое значение имеет то, что церебральные микрососудистые нарушения могут развиваться субклинически и быть неочевидными при рутинном обследовании, однако они оказывают значительное влияние на функциональное состояние ЦНС. Это подчёркивает важность раннего выявления и активного контроля микрососудистых осложнений у детей с СД 1-го типа не только с позиции профилактики нефро- и ретинопатии, но и как меры предупреждения когнитивной дисфункции.

### Дисбактериоз кишечника

В последние годы всё большее внимание уделяется роли кишечной микробиоты в регуляции функций ЦНС, в том числе в контексте развития КН у пациентов с СД 1-го типа. Кишечно-мозговая ось, представляющая собой двунаправленную коммуникационную систему между кишечником и головным мозгом, задействована в регуляции нейровоспаления, синтеза нейромедиаторов и формирования поведенческих реакций, что обуславливает её патогенетическую значимость при метаболических заболеваниях [3].

Исследования показывают, что при СД 1-го типа у детей и подростков наблюдаются значительные изменения состава кишечной микробиоты, характеризующиеся снижением численности бактерий-продуцентов короткоцепочечных жирных кислот, в частности уксусной кислоты [45]. Дефицит ацетат-синтезирующих бактерий оказывает влияние на экспрессию синаптофизина в гиппокампе, нарушая когнитивные процессы, такие как обучение и память [46].

Механизмы, связывающие дисбактериоз с КН, включают увеличение проницаемости кишечного барьера,

активацию системного воспалительного ответа, а также усиление нейровоспаления в структурах мозга. Было показано, что изменение микробиоты способствует экспрессии провоспалительных цитокинов и активации микроглии, что приводит к нарушению нейронального гомеостаза [3].

В доклинических экспериментах было установлено, что восстановление баланса кишечной микрофлоры с помощью пробиотиков или медикаментозных средств, таких как метформин, может оказывать нейропротективный эффект. У животных с СД 1-го типа применение метформина приводило к снижению глюкозы в крови, нормализации состава микробиоты и подавлению нейровоспаления, что сопровождалось улучшением когнитивных функций [47].

### Качество питания

Питание играет ключевую роль в поддержании метаболического гомеостаза, особенно у детей с СД 1-го типа, и оказывает прямое и опосредованное влияние на когнитивные функции. Несбалансированный рацион может не только усугублять течение основного заболевания, но и способствовать формированию КН за счёт метаболических, сосудистых и нейровоспалительных механизмов [48].

Одним из факторов, связывающих качество питания с когнитивным статусом, является индекс массы тела. Установлена прямая корреляция между избыточной массой тела и снижением когнитивных способностей, включая память, внимание и исполнительные функции [48]. У пациентов с СД 1-го типа сочетание ожирения и метаболической нестабильности усугубляет риск церебральных осложнений, в том числе когнитивного дефицита.

Дополнительное значение имеет дислипидемия, которая часто сопровождает нарушения пищевого поведения. Исследования показывают, что у детей с СД 1-го типа и триглицеридами выше 150 мг/дл КН выявляются в 78,6% случаев, тогда как в контрольной группе такие нарушения встречаются значительно реже [49]. Повышенные уровни липидов ассоциированы с сосудистыми нарушениями, воспалением и снижением метаболической активности головного мозга.

Пищевые привычки, основанные на потреблении продуктов с высоким содержанием насыщенных жиров и трансжиров, также были связаны с увеличением частоты и выраженности КН. Диеты с преобладанием этих компонентов способствуют активации провоспалительных путей, нарушению функции эндотелия и снижению нейрональной пластичности [50]. В противоположность этому, рационы, богатые полиненасыщенными жирными кислотами, антиоксидантами и витаминами группы В, оказывают нейропротективный эффект и могут снижать проявления когнитивных расстройств [50].

### Заключение

КН у детей и подростков с СД 1-го типа представляют собой клинически значимое и патофизиологически многослойное явление, обусловленное сложным взаимодействием метаболических, сосудистых, воспалительных и нейродегенеративных факторов. Современные данные свидетельствуют о том, что формирование когнитивной дисфункции начинается уже на ранних этапах заболевания и может оставаться незамеченным без целенаправленного нейропсихологического скрининга.

Среди ведущих патогенетических звеньев, способствующих развитию КН, наибольшее значение имеют эпизоды острой гипогликемии, хроническая гипергликемия, ДКА, продолжительность заболевания, неудовлетворительный гликемический контроль (включая повышенные уровни HbA1c), микрососудистые осложнения, нарушения состава кишечной микробиоты, а также несбалансированное питание. Каждый из перечисленных факторов может вносить самостоятельный вклад в ухудшение когнитивных функций, но наиболее часто они действуют синергически, усугубляя нейрпатологические изменения.

Незрелость ЦНС в педиатрическом возрасте делает головной мозг особенно чувствительным к метаболическим и воспалительным воздействиям, что повышает уязвимость нейрональных структур к внешним и внутренним патогенам. На этом фоне длительное течение заболевания, в сочетании с неблагоприятными метаболическими параметрами, формирует основу для стойких и прогрессирующих когнитивных дефицитов. При этом часть нейropsychологических нарушений может оставаться латентной в детском возрасте и проявляться более выражено во взрослой жизни, что делает их раннее выявление и профилактику особенно актуальными.

Для повышения эффективности клинического наблюдения за пациентами с СД 1-го типа требуется интеграция оценки когнитивного статуса в стандартную практику. Применение нейropsychологических тестов, лабораторных маркеров и методов нейровизуализации может способствовать более раннему выявлению КН и индивидуализации подходов к их коррекции. Важным направлением остаётся развитие персонализированных профилактических стратегий, включающих гликемический контроль, образовательные и когнитивные тренинги, психолого-педагогическое сопровождение и нутритивную поддержку.

## Литература / References

1. Быков Ю.В., Батурин В.А. Диабетическая энцефалопатия при сахарном диабете в детском возрасте: патофизиология и клинические проявления (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2022;18(1):46–49.
2. Bykov Yu.V., Baturin V.A. Diabetic encephalopathy in diabetes mellitus in childhood: pathophysiology and clinical manifestations (review). *Saratov Scientific and Medical Journal*. 2022;18(1):46–49. (In Russ.).
3. Bykov Yu.V. Оксидативный стресс и диабетическая энцефалопатия: патофизиологические аспекты. *Современные проблемы науки и образования*. 2022;6–2. <https://doi.org/10.17513/spno.32314>
4. Bykov Yu.V. Oxidative stress and diabetic encephalopathy: pathophysiological aspects. *Modern problems of science and education*. 2022;6–2. (In Russ.). <https://doi.org/10.17513/spno.32314>
5. Jin C.Y., Yu S.W., Yin J.T., Yuan X.Y., Wang X.G. Corresponding risk factors between cognitive impairment and type 1 diabetes mellitus: A narrative review. *Heliyon*. 2022;8(8):e10073. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e10073>
6. van Duinkerken E., Ijzerman R.G., Klein M., Moll A.C., Snoek F.J., Scheltens P. et al. Disrupted subject-specific gray matter network properties and cognitive dysfunction in type 1 diabetes patients with and without proliferative retinopathy. *Hum. Brain Mapp*. 2016;37:1194–1208. <https://doi.org/10.1002/hbm.23096>
7. Быков Ю.В., Батурин В.А. Когнитивные нарушения при сахарном диабете 1 типа. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(1):4–12. <https://doi.org/10.18699/SSMJ20230101>
8. Bykov Yu.V., Baturin V.A. Cognitive impairment in type 1 diabetes mellitus. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(1):4–12. (In Russ.). <https://doi.org/10.18699/SSMJ20230101>
9. Moheet A., Mangia S., Seaquist E.R. Impact of diabetes on cognitive function and brain structure. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 2015;1353:60–71. <https://doi.org/10.1111/nyas.12807>
10. Nunley K.A., Rosano C., Ryan C.M., Jennings J.R., Aizenstein H.J., Zgibor J.C. et al. Clinically relevant cognitive impairment in middle-aged adults with childhood-onset type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(9):1768–1776. <https://doi.org/10.2337/dc15-0041>
11. Urakami T. Severe hypoglycemia: Is it still a threat for children and adolescents with type 1 diabetes? *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2020;11:609. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00609>
12. Koepsell H. Glucose transporters in brain in health and disease. *Pflügers Archiv*. 2020;472:1299–1343. <https://doi.org/10.1007/s00424-020-02441-x>
13. Languren G., Montiel T., Ramirez-Lugo L., Balderas I., Sánchez-Chávez G., Sotres-Bayón F. et al. Recurrent moderate hypoglycemia exacerbates oxidative damage and neuronal death leading to cognitive dysfunction after the hypoglycemic coma. *J. Cerebr. Blood Flow Metabol*. 2019;39:808–821. <https://doi.org/10.1177/0271678X17733640>
14. McNeilly A.D., Gallagher J.R., Dinkova-Kostova A.T., Hayes J.D., Sharkey J., Ashford M.L. et al. Nrf2-Mediated neuroprotection against recurrent hypoglycemia is insufficient to prevent cognitive impairment in a rodent model of type 1 diabetes. *Diabetes*. 2016;65:3151–3160. <https://doi.org/10.2337/db15-1653>
15. Yaffe K., Falvey C.M., Hamilton N., Harris T.B., Simonsick E.M., Strotmeyer E.S. et al. Association between hypoglycemia and dementia in a biracial cohort of older adults with diabetes mellitus. *JAMA Intern. Med*. 2013;173:1300–1306. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.6176>
16. Cato A., Hershey T. Cognition and type 1 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Spectr*. 2016;29:197–202. <https://doi.org/10.2337/ds16-0036>
17. Shalimova A., Graff B., Gasecki D., Wolf J., Sabisz A., Szurowska E. et al. Cognitive dysfunction in type 1 diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2019;104:2239–2249. <https://doi.org/10.1210/je.2018-01315>
18. Aberdeen H., Battles K., Taylor A., Garner-Donald J., Davis-Wilson A., Rogers B.T. et al. The aging vasculature: glucose tolerance, hypoglycemia and the role of the serum response factor. *J. Cardiovasc. Dev. Dis*. 2021;8(5):58. <https://doi.org/10.3390/jcdd8050058>
19. Li X.R., Yu P.Q., Yu Y.H., Xu T., Liu J., Cheng Y. et al. Hydrogen sulfide ameliorates high glucose-induced pro-inflammation factors in HT-22 cells: involvement of SIRT1-mTOR/NF-κB signaling pathway. *Int. Immunopharm*. 2021;95:107545. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107545>
20. Yang X., Chen Y.Q., Zhang W.S., Zhang Z., Yang X., Wang P. et al. Association between inflammatory biomarkers and cognitive dysfunction analyzed by MRI in diabetes patients. *Diabetes Metab. Syndr. Obes*. 2020;13:4059–4065. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S271160>
21. Xu T., Liu J., Li X.R., Yu Y., Luo X., Zheng X. et al. The mTOR/NF-κB pathway mediates neuroinflammation and synaptic plasticity in diabetic encephalopathy. *Mol. Neurobiol*. 2021;58:3848–3862. <https://doi.org/10.1007/s12035-021-02390-1>
22. Rom S., Zuluaga-Ramirez V., Gajghate S., Seliga A., Winfield M., Heldt N.A. et al. Hyperglycemia-driven neuroinflammation compromises BBB leading to memory loss in both diabetes mellitus (DM) type 1 and type 2 mouse models. *Mol. Neurobiol*. 2019;56:1883–1896. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1195-5>
23. Wang J.C., Wang L., Zhou J., Qin A., Chen Z.J. The protective effect of formononetin on cognitive impairment in streptozotocin (STZ)-induced diabetic mice. *Biomed. Pharmacother*. 2018;106:1250–1257. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.07.063>
24. Chen H.J., Lee Y.J., Huang C.C., Lin Y.F., Li S.T. Serum brain-derived neurotrophic factor and neurocognitive function in children with type 1 diabetes. *J. Formos. Med. Assoc*. 2021;120(Pt.1):157–164. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2020.04.011>
25. Ryan C.M., van Duinkerken E., Rosano C. Neurocognitive consequences of diabetes. *Am. Psychol*. 2016;71(7):563–576. <https://doi.org/10.1037/a0040455>
26. Li W., Huang E., Gao S.J. Type 1 diabetes mellitus and cognitive impairments: a systematic review. *J. Alzheimers Dis*. 2017;57:29–36. <https://doi.org/10.3233/JAD-161250>
27. Nakano M., Nagaishi K., Konari N., Saito Y., Chikenji T., Mizuete Y. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells improve diabetes-induced cognitive impairment by exosome transfer into damaged neurons and astrocytes. *Sci. Rep*. 2016;6:24805. <https://doi.org/10.1038/srep24805>
28. Wang X., Yu S., Hu J.P., Wang C.Y., Wang Y., Liu H.X. Streptozotocin-induced diabetes increases amyloid plaque deposition in AD transgenic mice through modulating AGEs/RAGE/NF-κB pathway. *Int. J. Neurosci*. 2014;124:601–608. <https://doi.org/10.3109/00207179.2013.866110>
29. Glaser N., Sasaki-Russell J., Cohen M., Little C., O'Donnell M., Sall J. Histological and cognitive alterations in adult diabetic rats following an episode of juvenile diabetic ketoacidosis: Evidence of permanent cerebral injury. *Neurosci. Lett*. 2017;650:161–167. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.04.035>



27. Glaser N., Chu S., Hung B., Fernandez L., Wulff H., Tancredi D. et al. Acute and chronic neuroinflammation is triggered by diabetic ketoacidosis in a rat model. *BMJ Open Diabetes Res. Care.* 2020;8(2):e001793. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001793>
28. Tomkins M., McCormack R., O'Connell K., Agha A., Merwick A. Metabolic encephalopathy secondary to diabetic ketoacidosis: a case report. *BMC Endocr. Disord.* 2019;19:71. <https://doi.org/10.1186/s12902-019-0398-8>
29. Ghetti S., Kuppermann N., Rewers A., Myers S.R., Schunk J.E., Stoner M.J. et al. Cognitive function following diabetic ketoacidosis in children with new-onset or previously diagnosed type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2020;43:2768–2775. <https://doi.org/10.2337/dc20-0187>
30. Sayed M.H., Hegazi M.A., Abdulwahed K., Moussa K., El-Deek B.S., Gabel H. et al. Risk factors and predictors of uncontrolled hyperglycemia and diabetic ketoacidosis in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus in Jeddah, western Saudi Arabia. *J. Diabetes.* 2017;9(2):190–199. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12404>
31. Zheng F.F., Yan L., Yang Z.C., Zhong B.L., Xie W.X. HbA1c, diabetes and cognitive decline: the English longitudinal study of ageing. *Diabetologia.* 2018;61(4):839–848. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4541-7>
32. He J., Li S.C., Liu F., Zheng H., Yan X., Xie Y. et al. Glycemic control is related to cognitive dysfunction in Chinese children with type 1 diabetes mellitus. *J. Diabetes.* 2018;10(12):948–957. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12775>
33. Kirchhoff B.A., Jundt D.K., Doty T., Hershey T. A longitudinal investigation of cognitive function in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr. Diabetes.* 2017;18(6):443–449. <https://doi.org/10.1111/pedi.12414>
34. Pourabbasi A., Tehrani-Doost M., Qavam S.E., Karijani B. Evaluation of the correlation between type 1 diabetes and cognitive function in children and adolescents, and comparison of this correlation with structural changes in the central nervous system: a study protocol. *BMJ Open.* 2016;6(4):e007917. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-007917>
35. Song J.W., Cui S.H., Chen Y.M., Ye X., Huang X., Su H. et al. 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. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00572>
36. Bjornstad P., Schäfer M., Truong U., Cree-Green M., Pyle L., Baumgartner A. et al. Metformin improves insulin sensitivity and vascular health in youth with type 1 diabetes mellitus. *Circulation.* 2018;138:2895–2907. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035525>
37. Awad A., Lundqvist R., Rolandsson O., Sundstrom A., Eliasson M. Lower cognitive performance among long-term type 1 diabetes survivors: a case-control study. *J. Diabet. Complicat.* 2017;31(8):1328–1331. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2017.04.023>
38. Tonoli C., Heyman E., Roelands B., Pattyn N., Buyse L., Piacentini M.F. et al. Type 1 diabetes-associated cognitive decline: a meta-analysis and update of the current literature. *J. Diabetes.* 2014;6(6):499–513. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12193>
39. Pal K., Mukadam N., Petersen I., Cooper C. Mild cognitive impairment and progression to dementia in people with diabetes, prediabetes and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Soc. Psychiatr. Psychiatr. Epidemiol.* 2018;53(11):1149–1160. <https://doi.org/10.1007/s00127-018-1581-3>
40. Amutha A., Ranjit U., Anjana R.M., Shanthi C.S., Rajalakshmi R., Venkatesan U. et al. Clinical profile and incidence of microvascular complications of childhood and adolescent onset type 1 and type 2 diabetes seen at a tertiary diabetes center in India. *Pediatr. Diabetes.* 2021;22(1):67–74. <https://doi.org/10.1111/pedi.13033>
41. Sacre J.W., Magliano D.J., Zimmet P.Z., Polkinghorne K.R., Chadban S.J., Anstey K.J., Shaw J.E. Associations of chronic kidney disease markers with cognitive function: a 12-year follow-up study. *J. Alzheimers Dis.* 2019;70(s1):S19–S30. <https://doi.org/10.3233/JAD-180498>
42. Gupta P., Gan A.T.L., Man R.E.K., Fenwick E.K., Sabanayagam C., Mitchell P. et al. Association between diabetic retinopathy and incident cognitive impairment. *Br. J. Ophthalmol.* 2019;103:1605–1609. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2018-312807>
43. Fakh W., Mroueh A., Salah H., Eid A.H., Obeid M., Kobeissy F. et al. Dysfunctional cerebrovascular tone contributes to cognitive impairment in a non-obese rat model of prediabetic challenge: role of suppression of autophagy and modulation by anti-diabetic drugs. *Biochem. Pharmacol.* 2020;178:114041. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114041>
44. 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. <https://doi.org/10.1002/jnr.23777>
45. Gareau M.G. Cognitive function and the microbiome. *Int. Rev. Neurobiol.* 2016;131:227–246. <https://doi.org/10.1016/bs.in.2016.08.001>
46. Zheng H., Xu P.T., Jiang Q.Y., Xu Q., Zheng Y., Yan J. et al. Depletion of acetate-producing bacteria from the gut microbiota facilitates cognitive impairment through the gut-brain neural mechanism in diabetic mice. *Microbiome.* 2021;9:145. <https://doi.org/10.1186/s40168-021-01088-9>
47. Ma X.Y., Xiao W.C., Li H., Pang J., Xue F., Wan L. et al. Metformin restores hippocampal neurogenesis and learning and memory via regulating gut microbiota in the obese mouse model. *Brain Behav. Immun.* 2021;95:68–83. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.02.011>
48. Kumar N., Singh V.B., Meena B.L., Kumar D., Kumar H., Saini M.L. et al. Mild cognitive impairment in young type 1 diabetes mellitus patients and correlation with diabetes control, lipid profile, and high-sensitivity C-reactive protein. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2018;22(6):780–784. [https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM\\_58\\_18](https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_58_18)
49. Noori H., Gheini M.R., Rezaei-Manesh N., Saeedi R., Aliabadi H.R., Sahraian M.A. et al. The correlation between dyslipidemia and cognitive impairment in multiple sclerosis patients. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2019;36:101415. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.101415>
50. Salameh T.S., Rhea E.M., Banks W.A., Hanson A.J. Insulin resistance, dyslipidemia, and apolipoprotein E interactions as mechanisms in cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Exp. Biol. Med.* 2016;241(15):1676–1683. <https://doi.org/10.1177/1535370216660770>

## Информация о вкладе авторов

Камаева К.С., Быков Ю.В. сформулировали цель и концепцию обзорной статьи, выстроили структуру обзора; Камаева К.С. работала над всеми разделами обзора; Быков Ю.В. внёс вклад в доработку исходного варианта рукописи и научную редактуру.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Сведения об авторах

**Камаева Ксения Савровна**, студент, СтГМУ Минздрава России, Ставрополь, Россия, e-mail: [kamaevaksusha@mail.ru](mailto:kamaevaksusha@mail.ru); <http://orcid.org/0009-0001-0303-9950>.

**Быков Юрий Витальевич**, канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО, СтГМУ Минздрава России, Ставрополь, Россия, e-mail: [yubykov@gmail.com](mailto:yubykov@gmail.com); <http://orcid.org/0000-0003-4705-3823>.

Поступила 26.04.2023;  
рецензия получена 27.08.2023;  
принята к публикации 29.10.2025.

## Information on author contributions

Kamaeva K.S., Bykov Yu.V. formulated the purpose and concept of the review article, built the structure of the review. Kamaeva K.S. worked on all sections of the review; Bykov Yu.V. contributed to the revision of the original version of the manuscript and scientific editing.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## Information about the authors

**Ksenia S. Kamaeva**, student, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia, e-mail: [kamaevaksusha@mail.ru](mailto:kamaevaksusha@mail.ru); <http://orcid.org/0009-0001-0303-9950>.

**Yuri V. Bykov**, Cand. Sci. (Med.) Assistant Professor, Department of Anesthesiology, Resuscitation and Emergency Medicine, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia, e-mail: [yubykov@gmail.com](mailto:yubykov@gmail.com); <http://orcid.org/0000-0003-4705-3823>.

Received 26.04.2023;  
review received 27.08.2023;  
accepted for publication 29.10.2025.