

ФАРМАКОЛОГИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА ЦИТОФЛАВИН ПРИ КОРРЕКЦИИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

И. В. Гацких¹, О. Ф. Веселова¹, И. Н. Брикман¹, Т. П. Шалда¹,
Е. Л. Варыгина², М. Н. Кузнецов^{1,2}, А. А. Шульмин¹, М. М. Петрова¹

Целью исследования стало изучение эффективности препарата цитофлавин при коррекции когнитивных нарушений у больных сахарным диабетом 2 типа и его влияния на уровень мозгового нейротрофического фактора. Проведен анализ результатов лечения и обследования 60 пациентов с диагнозом “Сахарный диабет 2 типа” (СД 2). У большинства (49 – 81,6 %) пациентов были выявлены легкие (35 – 71,4 %) и умеренные (14 – 28,6 %) нарушения когнитивных функций. Все пациенты получали базисную терапию пероральными сахароснижающими препаратами: метформин в режиме монотерапии — 43,3 % (26 пациентов) и комбинированную терапию (метформин + гликлазид) — 56,6 % (34 пациента). Кроме того, 30 пациентов (основная группа) получали комплексный метаболический препарат цитофлавин ежедневно внутривенно капельно 10 мл раствора, разведенного в 200 мл 0,9 % натрия хлорида в течение 10 сут с переходом на таблетированную форму — по 2 таблетки 2 раза в день в течение 25 сут. Группу контроля ($n = 30$) составили больные, получавшие только базисную сахароснижающую терапию. Включение в схему комплексной терапии пациентов с СД 2 цитофлавина обеспечило более эффективную коррекцию когнитивных нарушений, по сравнению с базисной терапией, это подтверждено результатами нейропсихологического тестирования (по оценке теста МоСА): улучшение оптико-пространственной деятельности, внимания, абстрактного мышления и памяти в среднем на 14,2 %, по сравнению со значением до лечения ($p < 0,01$) и у пациентов группы стандартного лечения. У пациентов в группе сравнения положительная динамика аналогичных параметров составила в среднем 7,9 %. Исследование уровня мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в сыворотке крови выявило достоверное повышение показателя в динамике у пациентов, получивших цитофлавин с $(1475,13 \pm 421,26)$ до $(1839,44 \pm 494,78)$ пг/мл ($p < 0,01$), в отличие от пациентов контрольной группы с $(1625,41 \pm 322,53)$ до $(1592,04 \pm 373,47)$ пг/мл, выявлена положительная корреляционная связь между данными теста МоСА и уровнем BDNF в сыворотке крови и: оптико-пространственной деятельностью ($r = 0,589$, $p < 0,01$), названием (животные) ($r = 0,346$, $p < 0,01$), вниманием ($r = 0,401$, $p < 0,01$), памятью ($r = 0,595$, $p < 0,01$) и общей суммой баллов в тесте ($r = 0,708$, $p < 0,01$). Кроме того, выявлена отрицательная корреляционная связь между уровнем углеводного обмена (HbA1c) и уровнем BDNF в сыворотке крови ($r = -0,494$, $p < 0,01$) в обеих группах.

Ключевые слова: мозговой нейротрофический фактор (BDNF); когнитивные нарушения; тест МоСА; сахарный диабет 2 типа; цитофлавин; коррекция.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) является метаболическим заболеванием, характеризующимся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения

секреции инсулина, действия инсулина или эффектом обоих этих факторов [5].

В настоящее время во всем мире сохраняется рост заболеваемости СД 2 типа (СД 2), достигающий уже масштабов эпидемии неинфекционного характера. Численность больных СД 2 за последние годы выросла более чем в 2 раза и, согласно прогнозам Международной диабетической федерации, к 2035 г. прирост числа больных составит 55 %, а количество пациентов с СД 2 возрастет до 592 млн человек [10].

Гипергликемия, вне зависимости от вызвавших ее причин, является основным патогенетическим факто-

¹ ГБОУ ВПО “Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого” МЗ РФ, Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка 1, e-mail: rector@krasgmu.ru

² НУЗ “Дорожная клиническая больница на ст. Красноярск ОАО “РЖД”, Россия 660000, Красноярск, ул. Ломоносова, 47, Россия.

Таблица 1. Основные характеристики групп больных ($M \pm \sigma$)

Показатель	Контрольная группа ($n = 30$)	Основная группа (цитофлавин) ($n = 30$)
Возраст, лет	60,9 ± 6,9	61,4 ± 7,1
ИМТ, кг/м ²	32,9 ± 6,3	32,39 ± 5,29
Стаж СД 2, годы	9,62 ± 6,67	9,06 ± 6
Уровень образования, годы	13,7 ± 1,9	14,6 ± 2,1

ром макро- и микрососудистых осложнений при СД 2. Одной из мишеней хронической гипергликемии является центральная нервная система где развивается клинически значимая когнитивная дисфункция, приводящая к снижению комплаентности при лечении основного заболевания, увеличению риска развития типичных осложнений диабета, а также нарушению социальной и трудовой адаптации и ранней инвалидизации. При этом СД 2 является одним из самых распространенных заболеваний среди лиц пожилого возраста [2].

Для оценки когнитивных нарушений и эффективности их терапии в последнее время широко используются нейропсихологические тесты и шкалы, в частности — Монреальская шкала оценки когнитивных нарушений (тест MoCA), которая была разработана как инструмент быстрой оценки дисфункции различных когнитивных сфер. Однако в оценке результатов данного теста нельзя исключить субъективизм как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов [6].

Учитывая определенный субъективизм как нейропсихологических тестов, так и жалоб пациента, в на-

стоящее время ведется поиск нейроспецифических маркеров повреждения головного мозга. Известны нейроспецифические белки, указывающие на повреждение головного мозга различной этиологии, которые изменяются количественно при различных заболеваниях центральной нервной системы. Среди них наиболее изученным является мозговой нейротрофический фактор (brain-derived neurotrophic factor, BDNF). Функциональная активность BDNF хорошо изучена. Во взрослом организме BDNF играет нейротрофическую роль, осуществляет защиту нейронов головного мозга от ишемии [11, 12]. Экспериментальные исследования подтверждают, что BDNF необходим для поддержания нейропластичности, эти данные позволяют предполагать, что нарушение синтеза BDNF при СД 2 приводит к синаптической дисфункции и, как следствие, к когнитивным нарушениям. Максимальная концентрация BDNF в головном мозге наблюдается в молодом возрасте, относительно стабильные уровни определяются в зрелом возрасте, а снижение уровня характерно для пожилого и старческого возраста [7]. В последнее время появились экспериментальные данные, свидетельствующие о роли BDNF в патогенезе когнитивных нарушений, что требует дальнейшего изучения его как маркера формирования и прогрессирования когнитивных нарушений у больных СД 2 [3, 14, 15].

В связи с этим актуальным является изучение влияния препарата цитофлавин (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Санкт-Петербург) на когнитивные функции пациентов с СД 2 при включении его в комплексную терапию. Важным компонентом препарата является N-метилглукосамин, выполняющий роль транспортера

Таблица 2. Значение параметров MoCA теста у пациентов с СД 2 ($M \pm \sigma$)

Показатель когнитивного состояния	Критерий (тест)	Максимальное количество баллов	Контрольная группа ($n = 30$)		Основная группа (цитофлавин) ($n = 30$)	
			до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Оптико-пространственная деятельность	Тест рисования часов, копирование куба	5	2,89 ± 1,06	3,14 ± 1,26	2,65 ± 1,15*	3,37 ± 1,21*
Называние	Называние животных	3	2,92 ± 0,26	2,96 ± 0,18	2,93 ± 0,24	3
Внимание	Серийное вычитание из 100 по 7, воспроизведение цифрового ряда в прямом и обратном порядке	6	4,92 ± 1,38	5 ± 1,27	4,62 ± 1,12*	4,84 ± 1,01*
Речь	Повторение двух синтаксически сложных предложений, воспроизведение слов за 1 мин	3	2,07 ± 0,81	2,21 ± 0,83	1,87 ± 0,7	2,21 ± 0,79
Абстрактное мышление	Сходство между предметами	2	1,64 ± 0,55	1,64 ± 0,6	1,4 ± 0,55*	1,71 ± 0,45*
Память (5 слов)	Отсроченное воспроизведение 5 слов	5	2,85 ± 1,32	3,28 ± 1,18	2,31 ± 1,44**	3,5 ± 1,10**
Ориентировка	Число, месяц, год, день недели, место, город	6	5,89 ± 0,31	5,85 ± 0,35	5,87 ± 0,33	5,96 ± 0,17
Сумма баллов		30	23,5 ± 2,48	24,28 ± 2,6	22,03 ± 2,48**	24,93 ± 2,57**

Значимость различий между контрольной и основной группами пациентов в соответствующие сроки анализа: * $p < 0,001$, ** $p < 0,01$.

янтарной кислоты и компонентов цитофлавина внутрь клетки. Благодаря своему составу цитофлавин снижает образование свободных радикалов, восстанавливает активность ферментов антиоксидантной защиты и энергетический потенциал клетки. Он активизирует окислительно-восстановительные ферменты дыхательной цепи митохондрий, стимулирует синтез белка и нуклеиновых кислот, способствует утилизации глюкозы, жирных кислот и макроэргов. Цитофлавин оказывает противоишемическое действие, улучшает мозговой и коронарный кровоток, ограничивает зону ишемии. Он обладает выраженными нейропротекторными свойствами. Улучшает метаболические процессы в центральной нервной системе, восстанавливает рефлекторные нарушения, расстройства чувствительности, интеллектуально-мнестические функции [8].

Цель работы — изучение эффективности препарата цитофлавин при коррекции когнитивных нарушений у больных сахарным СД 2 и его влияния на уровень BDNF.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен анализ результатов лечения и обследования 60 пациентов, находившихся на лечении в НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Красноярск ОАО «РЖД» с диагнозом «Сахарный диабет 2 типа». Диагноз верифицировался с учетом рекомендаций [1].

Критериями включения в исследование являлись клинически и лабораторно доказанный СД 2, существующий более 12 мес, результат тестирования по Монреальской когнитивной шкале (MoCA) 20 – 26 баллов, возраст 34 – 70 лет.

Критериями исключения служили тяжелая или нестабильная сопутствующая соматическая патология в настоящее время, гипотиреоз, гипогликемическая и/или кетоацидотическая кома за последние 2 мес, перенесенные нейроинфекции, острое нарушение мозгового кровообращения (за предшествующие 6 мес), стенокардия напряжения IV функционального класса по NYHA, хроническая обструктивная болезнь легких в стадии декомпенсации, бронхиальная астма в стадии декомпенсации, гематологические, онкологические, серьезные инфекционные и травматические заболевания.

Исследование носило краткосрочный, сравнительный характер. Все пациенты были рандомизированы по возрасту, стажу основного заболевания (СД 2), индексу массы тела (ИМТ) (табл. 1).

У большинства пациентов имелись специфические диабетические осложнения: ретинопатия — у 46,6 % (28 пациентов), нефропатия — у 26,6 % (16 пациентов) и сенсомоторная полинейропатия — у 56,6 % (34 пациента).

Учитывалось наличие сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, таких как артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС). Степень АГ определяли на основании рекомендации

ESH/ESC (2013): АГ 1 степени — у 2 (3,3 %) пациентов, АГ 2 степени — у 25 (41,6 %) пациентов, АГ 3 степени — у 30 пациентов (50 %), у 3 (5 %) пациентов признаки АГ отсутствовали. Наличие ИБС было зарегистрировано у 21 (35 %) из обследуемых пациентов.

Все пациенты получали базисную терапию пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП): метформин в режиме монотерапии — 43,3 % (26 пациентов) и комбинированную терапию (метформин + гликлазид) — 56,6 % (34 пациента). Кроме того, 30 пациентов (основная группа) получали препарат цитофлавин ежедневно внутривенно капельно 10 мл раствора, разведенного в 200 мл 0,9 % натрия хлорида, в течение 10 сут с переходом на таблетированную форму — по 2 таблетки 2 раза в день в течение 25 сут. Группу контроля ($n = 30$) составляли больные, получавшие только базисную сахароснижающую терапию.

Всем пациентам было проведено комплексное обследование, включающее, помимо общепринятых, изучение липидного спектра и уровня мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в сыворотке крови в динамике (за 24 ч до начала и после 35 сут терапии) с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием набора (Human BDNF Quantikine ELISA Kit), функциональные методы (ЭКГ, ультразвуковая доплерография экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий для исключения гемодинамически значимого стеноза) и консультации офтальмолога и невролога.

Неврологическое тестирование проводили в динамике наблюдения (до начала исследования и через 35 сут) с помощью Монреальской шкалы (MoCA), оценивающей различные когнитивные функции: оптико-пространственную деятельность (тест рисования часов и копирование куба), исполнительные функции (задание по созданию альтернативного пути и проверки способности к абстрактному мышлению), внимание, концентрацию, оперативную память (серийное вычитание из 100 по 7 и воспроизведение цифрового ряда в прямом и обратном порядке), речь (называние животных, повторение 2 синтаксически сложных предложений и тест на лексическую беглость речи), ориентировка (число, месяц, год, день недели, место). Обследование пациента при помощи MoCA теста за-

Таблица 3. Характеристика липидного профиля крови у лиц, включенных в исследование ($M \pm \sigma$)

Показатель	Контроль ($n = 30$)	Основная группа (цитофлавин) ($n = 30$)
ОХС, ммоль/л	$5,3 \pm 0,77$	$5,85 \pm 2,14$
ТГ, ммоль/л	$2,24 \pm 0,9$	$2,48 \pm 1,94$
ЛПВП, ммоль/л	$1,14 \pm 0,16$	$1,38 \pm 0,36$
ЛПНП, ммоль/л	$3,1 \pm 0,84$	$3,34 \pm 1,49$
КА	$3,35 \pm 0,9$	$3,38 \pm 1,11$

Примечание: КА — коэффициент атерогенности.

нимает приблизительно 10 мин. Максимальное количество баллов — 30; норма — 26 и больше.

Протокол исследования был одобрен Комитетом по этике Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программного обеспечения SPSS Statistics 22.0. Для описания количественных показателей использовано среднее арифметическое (m) и стандартное отклонение (SD). Для оценки значимости различий независимых выборок по количественным показателям с ненормальным распределением использовались критерий Колмогорова – Смирнова (коэффициент Z), с нормальным распределением – t -критерий Стьюдента. Для оценки взаимосвязей показателей между группами проводили корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции Спирмена (r). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным $p < 0,05$ [4].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Основными жалобами до начала лечения были нарушение памяти на текущие события, снижение работоспособности, головные боли, головокружение и эмоциональная лабильность. Анализ результатов нейропсихологического тестирования показал, что у большинства (49 – 81,6 %) пациентов имело место нарушение когнитивных функций (суммарная оценка теста МоСА < 25 баллов), в том числе легкие когнитивные нарушения (ЛКН) у 35 (71,4 %) пациентов и умеренные когнитивные нарушения — у 14 (28,6 %) больных. Диагностику умеренных когнитивных нарушений проводили в соответствии с критериями [13], легких когнитивных нарушений — по [9].

В обеих группах было выявлено 3 диссоциации: между нарушением спонтанного рисования часов и точным копированием (куб), между сохранной сематической речевой активностью и низкой фонетической речевой активностью, между снижением точного свободного воспроизведения и отсроченным воспроизведением (5 слов), правильным узнаванием в тесте на зрительную память, что свидетельствует о преобладании дизрегуляторной дисфункции (табл. 2).

При выполнении теста на оптико-пространственную функцию (тест рисования часов и копирование

куба) отмечается неспособность пациентов правильно нарисовать часы самостоятельно при сохраненной способности к копированию (куб), что указывает на дезрегуляторный дефект, связанный с дисфункцией лобно-подкорковых отделов головного мозга и нейродинамики стволово-подкорковых структур.

По результатам оценки заданий МоСА теста у пациентов, получивших в схеме лечения цитофлавин, регистрировалось статистически значимое повышение таких параметров, как оптико-пространственная деятельность на 14,4 % ($p < 0,001$), внимание — на 3,6 % ($p < 0,001$), абстрактное мышление — на 15,5 % ($p < 0,001$), память — на 23,8 % ($p < 0,01$) и сумма баллов в тесте МоСА на 9,7 % ($p < 0,01$). У пациентов группы сравнения не зарегистрировано статистически значимого повышения аналогичных параметров на фоне базисной терапии.

Выявлено, что липидный профиль крови у пациентов обеих групп характеризовался повышением уровня триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ОХС), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и снижением концентрации липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) (табл. 3).

Средний уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) составил ($7,3 \pm 1,16$) % в основной группе и ($7,5 \pm 0,96$) % — в контрольной, что соответствует состоянию углеводного обмена, исходя из диагноза, возраста пациента и длительности заболевания (табл. 1), и говорит об отсутствии тяжелых макрососудистых осложнений [4].

На этом фоне зафиксировано достоверное повышение уровня мозгового нейротрофического фактора (BDNF) у пациентов, получавших цитофлавин (табл. 4), в отличие от больных контрольной группы ($p < 0,01$).

С целью изучения взаимосвязи между исследованными признаками был проведен корреляционный анализ, который показал положительную корреляционную связь между уровнем BDNF и показателями теста МоСА по оптико-пространственной деятельности ($r = 0,589$, $p < 0,01$), называнию (животные) ($r = 0,346$, $p < 0,01$), вниманию ($r = 0,401$, $p < 0,01$), памяти ($r = 0,595$, $p < 0,01$) и суммой баллов ($r = 0,708$, $p < 0,01$).

У пациентов, получавших цитофлавин, отмечена хорошая переносимость обеих лекарственных форм (раствор, таблетки) препарата, побочных реакций и осложнений на введение не выявлено.

Полученные данные позволяют рекомендовать включение препарата цитофлавин в комплексную терапию СД 2 с целью коррекции когнитивных нарушений, сопутствующих данному заболеванию и приводящих к ранней инвалидизации, и рекомендовать использовать показатель мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в качестве маркера эффективности лечения.

Таблица 4. Динамика уровня BDNF в сыворотке крови у лиц, включенных в исследование ($M \pm \sigma$)

Показатель	Контрольная группа ($n = 30$)		Основная группа (цитофлавин), ($n = 30$)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
BDNF, пг/мл	$1625,41 \pm 322,53$	$1592,04 \pm 373,47$	$1475,13 \pm 421,26^*$	$1839,44 \pm 494,78^*$

Значимость различий между контрольной и основной группами пациентов на уровне * $p < 0,01$.

ВЫВОДЫ

1. Включение в схему комплексной терапии больных СД 2 препарата цитофлавин (ежедневно внутривенно капельно 10 мл раствора, разведенного в 200 мл 0,9 % натрия хлорида, в течение 10 сут с переходом на таблетированную форму — по 2 таблетки 2 раза в день в течение 25 сут) способствовало коррекции когнитивных нарушений, что выражалось в улучшении результатов нейропсихологического тестирования (по оценке теста МоСА) у пациентов с легкими и умеренными когнитивными нарушениями: улучшение оптико-пространственной деятельности на 14,4 % (часы, куб, ломаная линия), внимание — на 3,6 % (серийное вычитание, воспроизведение цифрового ряда), абстрактное мышление — на 15,5 % и память — на 23,8 % (отсроченное воспроизведение 5 слов), ($p < 0,01$).

2. Применение цитофлавина в комплексной терапии больных СД 2 сопровождается повышением концентрации мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в сыворотке крови в отличие от контрольной группы ($p < 0,01$), что свидетельствует о церебропротекторном действии препарата.

Работа выполнена в рамках грант-программы “УМ-НИК” 2015 фонда Бортника Инициативный проект — “Медицина будущего”.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритм специализированной медицинской помощи больным с сахарным диабетом. Клинические рекомендации, И. И. Дедов, М. В. Шестакова (ред.), Москва (2015).

2. А. С. Аметов, *Сахарный диабет 2 типа. Основы патогенеза и терапии*, Москва (2003).
3. И. В. Гацких, О. Ф. Веселова, И. Н. Брикман и др., *Совр. пробл. науки и образов.*, № 4 (2015); URL: www.science-education.ru/ 127 – 21018 (дата обращения 11.11.2015).
4. С. Гланц, *Медико-биологическая статистика*, Практика, Москва (1998).
5. И. И. Дедов, М. В. Шестакова, Г. Р. Галстян и др., *Сахарный диабет*, 1S:1–122 (2015), DOI: 10.14341/DM20131S1 – 121.
6. И. И. Дедов, М. В. Шестакова, *Сахарный диабет: руководство для врачей*, Москва (2003).
7. А. М. Мкртумян, Е. В. Бирюкова, *Сах. диабет*, № 4, 14 – 18 (2005).
8. П. Д. Шабанов, *Цитофлавин в лечении астенических состояний*, ВмедА, Санкт-Петербург (2012).
9. Н. Н. Яхно, В. В. Захаров, А. Б. Локшина, *Ж. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова*, № 2, 13 – 17 (2005).
10. IDF Diabetes Atlas, 6-th edition (2013); Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
11. S. D. Kuipers, C. R. Bramham, *Cur. Opin Drug Discov. Devel.*, 9(5), 580 – 586 (2006).
12. A. Nitta, R. Murai, N. Suzuki, et al., *Neurotoxicol. Teratol.*, 24(5), 695 – 70 (2002).
13. R. S. Petersen, J. Touchon, *Consensus on mild cognitive impairment. Research and practice in Alzheimer's disease*, EADS-ADCS joint meeting, 10, 24 – 32 (2005).
14. K. Sahin, M. Tuzcu, C. Orhan, et al., *Life Sciences*, 93(25 – 26), 1039 – 1048 (2013); DOI:10.1016/j.lfs.2013.10.009.
15. E. G. Waterhouse, B. Xu, *Mol. Cell. Neurosci.*, 42(2), 81 – 89 (2009).

Поступила 11.11.15

EFFECTIVENESS OF CYTOFLAVIN FOR THE CORRECTION OF COGNITIVE IMPAIRMENTS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

I. V. Gatskikh^{1*}, O. F. Veselova¹, I. N. Brikman¹, T. P. Shalda¹, E. L. Varygina², M. N. Kuznetsov², A. V. Shul'min¹, and M. M. Petrova¹

¹ V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, ul. Partizana Zheleznyaka 1, Krasnoyarsk, 660022 Russia.

² Krasnoyarsk Railway Service Hospital, ul. Lomonosova 47, Krasnoyarsk, 660000 Russia.

* e-mail: rector@krasgmu.ru

Authors studied the efficacy of cytoflavin in the correction of cognitive impairment in patients with type 2 diabetes mellitus and the drug influence on the level of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in blood serum. The results of treatment and examination of 60 patients with type 2 diabetes diagnosis have been analyzed. The majority (49 – 81.6%) of patients initially exhibited light (35 – 71.4%) and moderate (14 – 28.6%) cognitive impairments. All patients received standard treatment with oral antidiabetic drugs: metformin monotherapy (26 patients or 43.3%) and combined therapy (metformin + gliclazide, 34 patients or 56.6%). In addition, 30 patients (main group) received a complex metabolic drug cytoflavin daily intravenously (10 mL in 200 mL of 0.9% sodium chloride) for 10 days with transition to the tablet form in a dose of 2 tablets (with 0.6 succinic acid, 0.1 riboxin, 0.05 nicotinamide, 0.01 riboflavin) two times a day for 25 days. The control group ($n = 30$) consisted of patients who received only basic hypoglycemic therapy. The inclusion of cytoflavin in the scheme of complex treatment of patients with type 2 diabetes ensured a more effective correction of cognitive impairments as compared to the group receiving basic therapy. This is confirmed by the results of neuropsychological testing (MoCA test) and improved optical and spatial activity, attention, abstract thinking, and memory on the average by 14.2% compared to the value before treatment ($p < 0.01$) in patients of standard treatment group. Patients in the control group showed positive dynamics of same parameters amounted on the average to 7.9%. The study of BDNF in the blood serum showed a significant increase in this index over time in patients who have received cytoflavin (from 1475.13 + 421.26 pg/ml to 1839.44 + 494.78 pg/mL, $p < 0.01$) in contrast to the control group (1625.41 + 322.53 pg/mL to 1592.04 + 373.47 pg/mL) and revealed positive correlation between the MoCA test and BDNF level in the blood serum for optico-spatial activity ($r = 0.589$, $p < 0.01$), naming (animals) ($r = 0.346$, $p < 0.01$), attention ($r = 0.401$, $p < 0.01$), memory ($r = 0.595$, $p < 0.01$) and total rating in the test ($r = 0.708$, $p < 0.01$). In addition, a negative correlation was revealed between the level of carbohydrate metabolism (HbA1c) and BDNF levels in the blood serum ($r = -0.494$, $p < 0.01$) in both groups.

Keywords: brain-derived neurotrophic factor (BDNF); cognitive impairments; MoCA test; type 2 diabetes mellitus; cytoflavin; correction.