



Церебральные расстройства и сахарный диабет: центральные эффекты ингибиторов натрий-глюкозных котранспортеров

Антонова К.В.¹, Панина А.А.¹, Лагода О.В.¹, Щукина Е.П.², Вебер С.А.²

¹ФГБНУ «Российский центр неврологии и нейронаук», г. Москва

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), г. Москва

Сахарный диабет (СД) ассоциирован с повышенным риском нарушений мозгового кровообращения и худшего исхода инсульта, а также характеризуется большой частотой когнитивных нарушений. Уязвимость головного мозга перед метаболическими и сосудистыми повреждающими факторами, сопровождающими течение СД, определяет необходимость понимания механизмов патологического процесса в условиях коморбидности, поиска и имплементации мер церебропротекции. Лечение СД включает модификацию образа жизни, контроль гликемии и оптимизацию остальных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Интенсификация гликемического контроля позволяет добиться снижения риска микроваскулярных диабетических осложнений, но не доказала свою эффективность в профилактике сосудистых заболеваний головного мозга и КН. Новейший класс антигипергликемических препаратов – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ-2) – занял прочное место в терапии СД 2 типа (СД2). Появляется все больше подтверждений того, что применение иНГЛТ-2 может влиять на снижение риска инсульта у пациентов с СД2, а также способствовать сохранению когнитивных функций.

Ключевые слова: сахарный диабет, когнитивные нарушения, инсульт, болезнь Альцгеймера, церебропротекция, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2.

Для цитирования: Антонова К.В., Панина А.А., Лагода О.В., Щукина Е.П., Вебер С.А. Церебральные расстройства и сахарный диабет: центральные эффекты ингибиторов натрий-глюкозных котранспортеров. FOCUS Эндокринология. 2025; 6(4): 55–62. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-4-07



Cerebral disorders and diabetes mellitus: Central effects of sodium-glucose co-transporter inhibitors

Antonova K.V.¹, Panina A.A.¹, Lagoda O.V.¹, Shukina E.P.², Weber S.A.²

¹Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Diabetes mellitus (DM) is associated with an increased risk of cerebral circulatory disorders and a worse stroke outcome, and is also characterized by a high incidence of cognitive impairment (CI). The vulnerability of the brain to metabolic and vascular damaging factors accompanying the course of diabetes determines the need to understand the mechanisms of the pathological process in conditions of comorbidity, to search for and implement measures of cerebroprotection. DM treatment includes lifestyle modification, glycemic control, and optimization of other risk factors for cardiovascular diseases. Intensification of glycemic control makes it possible to reduce the risk of microvascular diabetic complications, but it has not proven effective in preventing vascular diseases of the brain and heart failure. The newest class of antihyperglycemic drugs, sodium–glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors, has taken a strong place in the treatment of type 2 diabetes (DM2). There is increasing evidence that the use of SGLT-2 inhibitors can reduce the risk of stroke in patients with T2DM, as well as contribute to the preservation of cognitive functions.

Key words: diabetes mellitus, cognitive impairment, stroke, Alzheimer's disease, cerebroprotection, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors.

For citation: Antonova K.V., Panina A.A., Lagoda O.V., Shukina E.P., Weber S.A. Cerebral disorders and diabetes mellitus: Central effects of sodium-glucose co-transporter inhibitors. FOCUS Endocrinology. 2025; 6(4): 55–62. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-4-07

Введение

Поражение нервной системы при нарушениях углеводного обмена представляет собой актуальную проблему ввиду чрезвычайно высокой распространенности сахарного диабета (СД) и медико-социальной значимости ассоциированных с ним церебральных расстройств. Инсульт является основной причиной смерти и длительной инвалидности во всем мире. При этом наличие СД

связано с повышением вероятности развития сосудистых заболеваний головного мозга и когнитивных нарушений (КН), что приводит к возрастанию бремени последствий метаболических болезней. Разработанная Российским центром неврологии и нейронаук концепция цереброметаболического здоровья отражает взаимодействие метаболических факторов риска, сосудистой системы, а также структурное и функциональное состояние мозга [1].

Определение возможностей профилактики и лечения цереброметаболических нарушений рассматривается как элемент стратегии сохранения здоровья и когнитивного потенциала населения. Меры профилактики в этой области должны воздействовать на основные метаболические факторы риска – индукторы роста распространенности острых нарушений мозгового кровообращения (НМК), хронических цереброваскулярных заболеваний, церебральной микроангиопатии и сопутствующих им КН [2].

Современная терапия ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера-2 (НГЛТ-2) демонстрирует большой потенциал этой группы лекарственных средств. Предлагаемый литературный обзор позволяет оценить место и перспективы НГЛТ-2 в аспекте цереброметаболического здоровья. Подбор источников для этого обзора производился путем поиска статей в электронных базах данных Pubmed, Cochrane, NCBI и Web of Science по следующим ключевым словам: brain, stroke, diabetes, cognitive impairment, SGLT, gliflozins, empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin, ertugliflozin. При включении в обзор предпочтение отдавалось публикациям последних 5–7 лет, за исключением некоторых более ранних работ, содержащих важную информацию по рассматриваемому вопросу.

Сахарный диабет и инсульт

На долю инсульта, обусловленного метаболическими факторами, приходится 68,8% (95% доверительный интервал (ДИ): 57,6–77,5) всех НМК [2]. Многочисленные ширококомасштабные эпидемиологические исследования убедительно демонстрируют, что наличие СД выступает независимым фактором риска инсульта. В частности, согласно результатам исследования Emerging Risk Factors Collaboration, у пациентов с СД угроза развития ишемического инсульта в 2 раза выше (скорректированное отношение рисков (ОР) 2,27; 95% ДИ: 1,95–2,65) по сравнению с людьми без СД; кроме того, в первом случае возрастает и вероятность геморрагического инсульта (ОР 1,56; 95% ДИ: 1,19–2,05) [3].

Наличие СД оказывает влияние не только на риск возникновения, но и на течение и исход НМК. В целом острая гипергликемия и СД связаны с худшими исходами ишемического и геморрагического инсульта, включая смертность, неврологические и функциональные результаты, длительность госпитального периода, показатели повторной госпитализации и рецидивы этих заболеваний [4]. Стратификация пациентов с СД может быть использована для выделения когорты наибольшего риска НМК, требующей дополнительных мониторинговых мероприятий и лекарственных интервенций с целью профилактики сосудистых церебральных нарушений.

Эффекты хронической гипергликемии играют большую роль в реализации риска цереброваскулярных заболеваний при СД. Такой мощнейший индуктор сосудистых событий, как артериальная гипертензия, ассоциирован с диабетом и часто сочетается с другими предрасполагающими факторами развития инсульта,

такими как микрососудистые нарушения, поражение макрососудистого русла и вегетативная дисфункция [5].

В совокупности современные данные указывают на то, что СД является независимым фактором риска развития инсульта и его рецидива, а также подчеркивают важность активного лечения диабета для профилактики сосудистых событий. Вместе с тем ни одно крупное клиническое исследование не оценивало конкретные стратегии профилактики инсульта при СД, и предотвращение этого тяжелого осложнения остается существенной нерешенной проблемой в клиническом ведении соответствующих пациентов.

Сахарный диабет и когнитивные расстройства

Наличие СД оказывает влияние на когнитивные функции. Развитие КН, от умеренных до деменции, все чаще признается долгосрочным осложнением диабета. Течение КН характеризуется прогрессирующим дефицитом памяти и поведенческих функций, наиболее распространенные варианты таких нарушений – болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция. Ряд обширных исследований показал сильную связь между СД и когнитивными расстройствами. Так, объединенный анализ проспективных наблюдений позволил сделать вывод, что у пациентов с СД повышается риск развития любой формы деменции на 73%, болезни Альцгеймера на 56%, сосудистой деменции на 127% по сравнению с лицами без диабета [6].

Несмотря на эти четкие ассоциации между СД и нейроккогнитивными нарушениями, эпидемиологические данные, конкретно количественно оценивающие распространенность и частоту возникновения КН в группах населения с диабетом, остаются относительно ограниченными. Результаты глобального метаанализа указывают на то, что распространенность легких КН у пациентов с СД2 достигает 45%, хотя при этом существует значительная вариабельность данного показателя между группами больных [7].

В аспекте КН следует подчеркнуть, что СД является моделью ускоренного церебрального старения, что еще больше повышает риск развития связанных с возрастом дегенеративных и сосудистых заболеваний нервной системы. Развитие и прогрессирование поражений головного мозга обусловлено вовлечением в патологический процесс сосудов различного диаметра, изменениями системы геморегуляции и гемостаза, мета- и нейровоспалением, нейродегенерацией, которые ассоциированы с избыточным адипогенезом, дислипидемией, дисгликемией и нарушением проницаемости гематоэнцефалического и гематоневрального барьеров; все приводит к возникновению нарушений мозгового кровообращения, формированию церебральной микроангиопатии и когнитивных расстройств [1].

Церебральные диабетические осложнения требуют комплексного подхода к профилактике и лечению, включающего определение адекватных гликемических целей и поддержание параметров углеводного обмена в целевом диапазоне, коррекцию других метаболических нарушений и вторичную профилактику сосудистых событий.

Новые препараты для снижения уровня глюкозы породили определенный оптимизм относительно возможности влияния на естественное течение церебральных нарушений при СД 2 типа (СД2).

Коррекция гипергликемии служит важной задачей для снижения риска осложнений СД. По данным метаанализа исследований с участием 51 469 пациентов с СД2, интенсивная сахароснижающая терапия по сравнению со стандартной снижала угрозу возникновения нефатального инфаркта миокарда (ОР 0,84; 95% ДИ: 0,75–0,94) без значимой разницы в показателях риска серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ОР 0,97; 95% ДИ: 0,92–1,03). Интенсивная терапия относительно стандартной уменьшала риск ретинопатии (ОР 0,85; 95% ДИ: 0,78–0,93), нефропатии (ОР 0,71; 95% ДИ: 0,58–0,87) и комбинированных микрососудистых исходов (ОР 0,88; 95% ДИ: 0,77–1,00). При этом вероятность развития общего инсульта, фатального инсульта и нефатального инсульта не снижалась (ОР 0,95; 95% ДИ: 0,82–1,11; ОР 1,17; 95% ДИ: 0,54–2,54 и ОР 1,03; 95% ДИ: 0,88–1,20 соответственно). Отсутствие влияния интенсификации терапии СД на риск НМК требует более комплексного подхода к управлению факторами риска наряду с контролем гликемии [8]. С другой стороны, значение гликемического контроля и уже существующих у пациента кардиоваскулярных заболеваний в определении вероятности основных сердечно-сосудистых событий при СД2 не определено.

Учитывая недостаточный эффект от интенсификации сахароснижающей терапии в профилактике инсульта вектор интереса исследователей развернулся в сторону инновационных лекарственных средств. Позитивные результаты принесли исследования таких агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1), как семаглутид и дулаглутид. Терапия семаглутидом в течение 2 лет у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых событий (большинство включенных в исследование пациентов имели сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе) статистически значимо снизила опасность развития нефатального инсульта (ОР 0,61; 95% ДИ: 0,38–0,99; $p = 0,04$). В свою очередь применение дулаглутида в течение 5,4 лет привело к уменьшению вероятности возникновения инсульта в рамках как первичной, так и вторичной профилактики (ОР 0,76; 95% ДИ: 0,62–0,94; $p = 0,010$), но не отразилось на риске геморрагического инсульта и не влияло на функциональный исход [9].

Значительное внимание исследователей привлекает влияние на центральную нервную систему (ЦНС) и другого класса препаратов – иНГЛТ-2. Изучаются как потенциал влияния этой группы лекарственных средств на риск острых сосудистых эпизодов, так и перспективы нейропротекции при их использовании.

Влияние иНГЛТ-2 на цереброваскулярные заболевания

Положительное воздействие класса иНГЛТ-2 в целом на профилактику инсульта не является доказанным. При применении канаглифлозина в исследовании

CANVAS была зарегистрирована тенденция к снижению риска инсульта. По результатам метаанализа, объединившего данные 38 723 пациентов из исследований EMPA-REG OUTCOME (7020), DECLARE-TIMI-58 (17 160), CANVAS Program (10 142) и CREDENCE (4401), общие эффекты ингибиторов НГЛТ-2 на риск инсульта были преимущественно статистически незначимыми. В частности, не было выявлено достоверного снижения риска инсульта в целом (объединенный ОР 0,96; 95% ДИ: 0,82–1,12), ишемического инсульта (объединенный ОР 1,01; 95% ДИ: 0,89–1,14) и неуточненного инсульта (объединенный ОР 0,86; 95% ДИ: 0,49–1,51). Единственным исключением стало статистически значимое снижение риска геморрагического инсульта на 50% (объединенный ОР 0,50; 95% ДИ: 0,30–0,83) [10].

Хроническая болезнь почек (ХБП) со сниженной расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) или протеинурией повышает риск геморрагического и ишемического инсульта. Отмечено, что влияние иНГЛТ-2 на вероятность развития инсульта варьировалось в зависимости от исходной функции почек ($p = 0,01$) с максимальным защитным эффектом в подгруппе с наименьшими значениями рСКФ – менее 45 мл/мин./1,73 м² (объединенное ОР 0,50; 95% ДИ: 0,31–0,79). Результаты были получены с опорой на исследования канаглифлозина CANVAS (ОР 0,32; 95% ДИ: 0,11–0,96) и CREDENCE (ОР 0,46; 95% ДИ: 0,24–0,87) и продемонстрировали достоверное снижение риска нефатального инсульта на фоне приема канаглифлозина [11].

Аналогичные результаты об уменьшении угрозы развития геморрагического инсульта при применении иНГЛТ-2 были отмечены в другом крупном метаанализе, объединившем 71 рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) с участием 105 914 человек; согласно его выводам, у лиц, получавших эти препараты, наблюдалось снижение риска указанного осложнения на 38% по сравнению с плацебо (ОР 0,62; 95% ДИ: 0,39–0,98) [11].

Существенное значение имеют эффекты НГЛТ-2 в отношении кардиальных аритмий. В исследовании с участием 91 166 пациентов, страдающих фибрилляцией предсердий и СД, за которыми наблюдали в течение 5 лет, в группе, где применялись иНГЛТ-2, частота инсультов составила 3,4% (95% ДИ: 2,8–4,2) на 1000 пациенто-лет против 4,3% (95% ДИ: 4,0–4,6) в группе без использования этого класса препаратов ($p = 0,021$). После корректировки на показатель CHA2DS2-VASc у больных, получавших иНГЛТ-2, риск инсульта снизился на 20% (ОР 0,80; 95% ДИ: 0,64–0,99) [12].

В свою очередь, метаанализ РКИ, включавших пациентов с СД из группы высокого риска развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, сердечной недостаточности или ХБП, не выявил различий в общем риске инсульта между группами больных, применявших и не использовавших иНГЛТ-2. Основное преимущество терапии иНГЛТ-2 в отношении сосуди-

стных исходов в приведенной работе было обусловлено в первую очередь снижением смертности от сердечной недостаточности [13].

Еще один метаанализ клинических исследований показал, что прием иНГЛТ-2 в сравнении терапией ингибиторами дипептидилпептидазы-4 уменьшает риск развития инсульта (ОР 0,86; 95% ДИ: 0,75–0,99), сердечной недостаточности (ОР 0,63, 95% ДИ: 0,56–0,70) и смерти от всех причин (ОР 0,64; 95% ДИ: 0,57–0,72) [14].

Предполагается, что положительные эффекты иНГЛТ-2, включающие снижение систолического артериального давления, уменьшение веса, замедление прогрессирования почечной патологии, а также их влияние на атеротромботические механизмы и факторы риска геморрагического инсульта, синергически снижают общий риск развития НМК.

Неоднозначные результаты, полученные в приведенных работах по оценке риска инсульта при применении иНГЛТ-2, могут быть связаны с неоднородностью включенных исследований, различиями в критериях отбора пациентов и в селективности ингибирующего действия препаратов этого класса на натрий-глюкозные котранспортеры (НГЛТ) разного типа, неодинаковой длительностью наблюдений. Включение в анализ канаглифлозина, обладающего индивидуальным профилем специфичности, позволило выявить протективное воздействие на риск развития геморрагического инсульта и возможности профилактики НМК у лиц с нарушенной почечной функцией.

Плейотропные эффекты иНГЛТ-2 в аспекте цереброваскулярных заболеваний

иНГЛТ-2 продемонстрировали выраженную пользу для сердечно-сосудистой системы независимо от их гипогликемического действия. Помимо своей роли в снижении уровня глюкозы, артериального давления и массы тела, лекарственные средства этой группы обладают плейотропным защитным действием. Один из механизмов, посредством которого эмпаглифлозин и канаглифлозин реализуют кардиоренальную защиту, заключается в активации сигнального пути аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы (АМРК), что, в свою очередь, ослабляет окислительный стресс и провоспалительное состояние [15].

Также для эффектов НГЛТ характерна более низкая экспрессия сиртуина 6 (SIRT6) – белка, участвующего в репарации ДНК, обмене глюкозы, липидов и способствующего поддержанию функции митохондрий, в частности в клетках головного мозга, что указывает на перспективность эффектов ингибирования НГЛТ в контексте церебропротекции. Обработка эндотелиальных клеток канаглифлозином приводила к повышению экспрессии SIRT6, снижению инфильтрации макрофагами и увеличению содержания коллагена в атеросклеротических бляшках, что свидетельствует о протективной роли иНГЛТ-2 в стабилизации атеросклеротических бляшек [16]. В на-

стоящее время иНГЛТ-2 рассматриваются как препараты, позволяющие реализовать комплексный подход к лечению атеросклероза через улучшение липидного обмена и функции эндотелия, уменьшение сосудистого воспаления и стабилизацию бляшек. И это, несомненно, имеет большую важность при коморбидной патологии.

Цереброметаболические эффекты иНГЛТ-2

Наличие СД увеличивает риск развития деменции и когнитивных расстройств, а применение антигипергликемических препаратов способно оказывать церебро- и нейропротективное действие. В ряде работ указывается на потенциальное применение иНГЛТ-2 в лечении различных нейрокогнитивных нарушений. Предполагается, что улучшение метаболизма глюкозы в мозге, а также другие, не ассоциированные с глюкозой эффекты этих препаратов могут замедлять прогрессирование заболеваний, связанных с нейродегенерацией. Применение иНГЛТ-2 было ассоциировано с улучшением когнитивных функций, и в качестве наиболее вероятных механизмов, объясняющих этот эффект, рассматриваются модуляция уровня воспаления в ЦНС, снижение окислительного стресса и уменьшение образования конечных продуктов гликирования (КПГ) [17].

Важная роль в аспекте лечения цереброметаболических нарушений отводится борьбе как с системным метавоспалением, так и церебральным нейровоспалением. Использование иНГЛТ-2 увеличивает циркулирующие уровни β -гидроксипутирата – эффективного блокатора воспалительного процесса, связанного с инфламмасомой NLRP3, который играет важную роль и опосредует секрецию таких провоспалительных цитокинов, как интерлейкин 1β (ИЛ- 1β) и ИЛ-18. Аномальная активация инфламмасы NLRP3 сопряжена с воспалительными заболеваниями, в том числе с атеросклерозом и СД. Было обнаружено, канаглифлозин транскрипционно ингибирует белки, связанные с инфламмасомой NLRP3, путем подавления передачи сигнала ядерного фактора κB [18]. Более того, иНГЛТ-2, в частности и канаглифлозин, снижают уровни КПГ, подавляя ось «КПГ – рецептор КПГ», что приводит к уменьшению воспаления и сосудистой дисфункции. Тем самым иНГЛТ-2 проявляют антиатерогенные свойства [19].

Исследования на животных показали, что иНГЛТ-2 повышают чувствительность к инсулину мозга тучных крыс и предотвращают снижение когнитивных функций, уменьшая окислительный стресс, ослабляя митохондриальную дисфункцию, апоптоз и нейрональное воспаление [20]. Кроме того, иНГЛТ-2 участвуют в уменьшении накопления амилоидных бляшек и тау-белков, потенциально снижая риск болезни Альцгеймера.

По данным ряда наблюдений, прием иНГЛТ-2 был ассоциирован с общим более низкой вероятностью развития деменции. Метаанализ 11 исследований, изучавших влияние глифлозинов на когнитивные функции, продемонстрировал, что применение препаратов этого класса значительно сокращало риск деменции по срав-

Инвокана®

канаглифлозин



Инвокана® – иНГЛТ-2 с дополнительным ингибированием иНГЛТ-1

иНГЛТ-1

иНГЛТ-2

**Единственный иНГЛТ-2,
снижающий риск
нефатального инсульта
и нефатального
инфаркта миокарда***



**Более
эффективное
снижение
гликемии и веса¹**

**Дополнительная
защита:**

- Почек
- Печени

**Две дозировки – два шага
титрации – для максимального
эффекта в классе иНГЛТ-2**

* В составе комбинированной точки MACE

** Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. Данная версия инструкции действительна с 23.09.2024 г.

иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа,

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации,

САД – систолическое артериальное давление, ХБП – хроническая болезнь почек.

¹ В классе иНГЛТ-2 по данным метаанализа Pinto LC et al. Arch Endocrinol Metab. 2022;66(1):68-76.

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного препарата Инвокана®**
Ссылка на Государственный реестр
лекарственных средств:**



**Владелец регистрационного удостоверения/
организация, принимающая претензии потребителей:**

ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614,
г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2.

Контактные телефоны: тел.: +7 (495) 755-83-57, факс: +7 (495) 755-83-58

RU-INV-00424

MERCK

нению с отсутствием такой терапии (относительный риск (ОР) 0,68; 95% ДИ: 0,50–0,92) [21].

НГЛТ играют важную роль при ишемически-реперфузионном повреждении головного мозга. Они транспортируют глюкозу, модулируя свою активность в ответ на изменения ее внеклеточного уровня, служа, таким образом, сенсорами глюкозы с использованием трансмембранного градиента натрия [22]. В целом НГЛТ могут играть важную роль в выживании нейронов, особенно при низких уровнях глюкозы или при гипоксии. Мозговая экспрессия НГЛТ-2 ниже, чем НГЛТ-1. Не все НГЛТ головного мозга изучены, но особое распределение и совместное присутствие НГЛТ-1/НГЛТ-2 в ЦНС могут указывать на их возможную роль в деятельности мозга и поддержании когнитивной активности. Интересно, что участки мозга, где присутствуют НГЛТ, отвечают за познание, пищевое поведение, гомеостаз энергии и глюкозы, а также центральную сердечно-сосудистую и вегетативную регуляцию. НГЛТ могут оказывать свое протекторное действие через центральные механизмы, оказывая влияние на сердечно-сосудистую регуляцию и вегетативные пути, включая паравентрикулярное ядро гипоталамуса, ядра солитарного тракта и околосолитарное серое вещество [23]. Кроме того, согласно исследованиям, рецепторы НГЛТ-2 значительно экспрессируются в мозжечке, эндотелиальных клетках гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и гиппокампе, тогда как рецепторы НГЛТ-1 – в областях СА1 и СА3 гиппокампа [20]. Такое распределение рецепторов НГЛТ потенциально может определять их нейропротекторные качества.

Среди широко используемых иНГЛТ-2 канаглифлозин обладает максимальным потенциалом ингибирования рецепторов НГЛТ-1. Напротив, эмпаглифлозин и эртуглифлозин наиболее селективны в отношении НГЛТ-2 и имеют самый низкий потенциал взаимодействия с НГЛТ-1. В связи с этим достижение целей нейропротекции, связанной с ингибированием НГЛТ-1, у пациентов с СД в наибольшей степени ожидается при применении препаратов наименее селективных ингибиторов глюкозных транспортеров. Таким образом, в контексте нейропротекторных эффектов, связанных с ингибированием рецепторов НГЛТ-1 и НГЛТ-2, канаглифлозин имеет преимущества из-за способности взаимодействовать с обоими типами транспортеров.

Канаглифлозин, одобренный для лечения СД2 и диабетической болезни почек, снижает риск сердечных событий, сердечно-сосудистой смерти и инсульта у взрослых с СД2 и установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также уменьшает угрозу госпитализации по поводу сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов с диабетом. Анализ результатов программы CANVAS (исследование сердечно-сосудистых эффектов канаглифлозина) позволил сделать вывод, что у больных СД2 канаглифлозин снижал сердечно-сосудистые и почечные исходы, при этом гетерогенность эффекта лечения в группах первичной и вторичной профилактики статистически не была доказана [24]. Будучи проти-

водиабетическим препаратом, канаглифлозин обладает также широким спектром плейотропных эффектов.

Терапия канаглифлозином не только улучшала гликемический профиль у пациентов с СД2, но и приводила к статистически значимому уменьшению массы тела по сравнению с плацебо, преимущественно за счет потери висцеральной и подкожной жировой ткани [25], что важно в разрезе церебromетаболического здоровья. ИНГЛТ-2 вовлечены в активацию оси «мозг – жировая ткань» и определяют улучшение метаболического профиля с акцентом на глюкозо- и липотоксичность [26].

В частности, анализ исследований CANVAS Program (CANagliflozin cardioVascular Assessment Study) и CREDENCE (Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation) показал, что у представителей фенотипа СД, в основном включающего мужчин с высокой распространенностью атеросклеротических сосудистых заболеваний, наблюдалось значительное снижение риска инсульта при приеме канаглифлозина (ОР 0,74; 95% ДИ: 0,57–0,97). Это неожиданное открытие подчеркивает потенциальные, зависящие от пола эффекты канаглифлозина в плане уменьшения риска НМК в отдельных фенотипических группах [27].

Болезнь Паркинсона (БП) и болезнь Альцгеймера (БА) являются распространенными возрастными нейродегенеративными заболеваниями. В настоящее время доступные варианты фармакотерапии этих патологий обеспечивают лишь симптоматическое облегчение. Основным патологическим механизмом БА считается накопление внутри- и внеклеточных бляшек, которые состоят из нейрофибрилярных клубков и бета-амилоида. Недавние исследования свидетельствуют, что ингибирование НГЛТ может благоприятно сказываться на течении этого процесса. Потенциал действия иНГЛТ-2 включает уменьшение активности ацетилхолинэстеразы (АХЭ) и образования амилоидных бляшек, что снижает церебральное повреждение и выраженность когнитивных расстройств. У пациентов с БА снижено количество нейротрансмиттеров ацетилхолина в головном мозге, и с целью увеличения его содержания и улучшения когнитивных функций применяются ингибиторы АХЭ. В эксперименте канаглифлозин, как и галантамин, снижал активность АХЭ, повышал уровень рецептора ацетилхолина М1 (M1-mAChR) и моноаминов, что сопровождалось улучшением когнитивных функций [28].

Нейропротекторные свойства канаглифлозина активно изучаются, в частности в экспериментальной модели БП с акцентом на взаимосвязь каскада NLRP3/каспазы-1, пути PGC-1 α /SIRT3, пути мишени рапамицина млекопитающих (mTOR)/беклина-1 и пути Nurr1/ β -катенина/GSK-3 β в качестве возможных стратегий лечения этого заболевания. В эксперименте на животных канаглифлозин облегчал нарушение двигательной функции и дискинезию, вызванную леводопой, усиливал аутофагию посредством модуляции пути mTOR/беклин-1,

подавлял инфламмосомный путь NLRP3/каспаза-1/IL-1 β , сохранял целостность нейронов, модулируя Nurr1/GSK-3 β / β -катенин, ингибировал окислительный стресс посредством активации пути PGC-1 α /SIRT3 [29].

Образование амилоида сопряжено с некоторыми из наиболее социально разрушительных и быстрорастущих причин заболеваемости и смертности во всем мире, в том числе с БА, БП и СД2. Амилоидные фибриллы характеризуются схожей перекрестной β -архитектурой, при этом фибриллы, образованные одной белковой последовательностью, могут иметь разнообразные структуры, меняющиеся со временем, в зависимости от условий самосборки и модификаций последовательности. Канаглифлозин способен значительно замедлять кинетику образования амилоида IAPP, и в этом заключается еще одно важное направление его терапевтического потенциала [30].

Канаглифлозин, рассматриваемый как противодиабетический препарат с противовоспалительным и нейропротекторным действием, в настоящее время изучается с точки зрения его воздействия на ось воспаления кишечника и головного мозга, а участия в модуляции каскада аутофагических сигналов. Механистическая мишень рапамицина (mTOR) и аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа (AMPK) регулируют выживаемость и метаболизм клеток в ответ на разнообразные стимулы, такие как изменения состава аминокислот, клеточной биоэнергетики, уровня кислорода, влияние нейротрофических факторов и ксенобиотиков. Оба пути mTOR и AMPK регулируют клеточный гомеостаз на многих уровнях. Исследования, выполненные к настоящему времени, говорят в пользу того, что нарушение регуляции в этих двух путях связано с повреждением нейронов, дегенерацией и нейротоксичностью. Взаимосвязи между этими двумя основными регуляторами клеточного метаболизма могут иметь решающее значение для разработки будущих терапевтических подходов, нацеленных на противодействие изменениям клеточного метаболизма и выживаемость при заболеваниях головного мозга [31].

Процесс старения вносит значительный вклад в возникновение хронических заболеваний, которые являются основными причинами глобальной смертности, заболеваемости и расходов на здравоохранение. В настоящее время признается ключевая роль системной метаболической дисфункции, в частности инсулинорезистентности, в формировании нейровоспалительных процессов и снижении когнитивных функций. Среди метаболических

расстройств СД2 стал основным фактором риска развития возрастных нейродегенеративных заболеваний, что свидетельствует о сложной и двунаправленной взаимосвязи между периферическим метаболическим дисбалансом и функцией ЦНС. В связи с этим растет интерес к поиску препаратов, воздействующих на старение. Среди них ингибиторы mTOR и иНГЛТ-2 привлекают внимание благодаря своим разнообразным эффектам. Тот же канаглифлозин имеет общие механизмы сигнализации mTOR и MAPK с другими препаратами для продления жизни [32]. Ингибирование НГЛТ-2 устраняет стареющие клетки и замедляет патологическое старение.

Как показало недавно проведенное отечественное клиническое исследование, аРГПП-1 и иНГЛТ-2 обладают защитным эффектом в условиях КН при СД2. Заметим, что протективный потенциал низкоселективного канаглифлозина, вероятно, более выражен, так как проявляется в улучшении биохимических и функциональных параметров при оценке по когнитивным шкалам [33]. Описанные нейропротекторные эффекты иНГЛТ-2 были выявлены в ходе доклинических испытаний и множества экспериментальных работ, причем состоятельность некоторых полученных результатов уже подтверждена в ходе проспективных клинических испытаний [34].

Заключение

Пациенты с СД часто имеют дополнительные факторы сердечно-сосудистого риска. В настоящее время использование иНГЛТ-2 в качестве приоритетной сахароснижающей терапии первой линии рекомендуется для определенных групп пациентов с целью снижения общего кардиоренального и кардиоваскулярного риска. Применение иНГЛТ-2 ассоциировано со снижением риска геморрагического инсульта, сопровождается тенденцией к уменьшению общего количества смертельных и несмертельных инсультов, особенно у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и почечной дисфункцией. Кроме того, все больше внимания уделяется церебропротективным свойствам этой группы лекарственных средств, которые потенциально могут снижать риски КН и деменции. С этой точки зрения иНГЛТ-2 представляют собой многообещающий класс препаратов для потенциального применения в неврологии, особенно при возраст-ассоциированных болезнях. Этот аспект требует дальнейших исследований для определения роли и места глифлозинов в лечении неврологических расстройств.

Литература/References

1. Танашян М.М., Антонова К.В. Цереброметаболическое здоровье. Анализы клинической и экспериментальной неврологии. 2025;19(2):62–73. doi: 10.17816/ACEN.1359.
2. GBD 2021 Stroke Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2021: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Neurol.* 2024;23(10):973–1003. doi: 10.1016/S1474-4422(24)00369-7.
3. Emerging Risk Factors Collaboration; Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: A collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet.* 2010;375(9733):2215–22. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9.
4. Mosenzon O, Cheng AY, Rabinstein AA, Sacco S. Diabetes and stroke: What are the connections? *J Stroke.* 2023;25(1):26–38. doi: 10.5853/jos.2022.02306.
5. Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: Clinical insights and vascular mechanisms. *Can J Cardiol.* 2018;34(5):575–84. doi: 10.1016/j.cjca.2017.12.005.
6. Gudala K, Bansal D, Schifano F, Bhansali A. Diabetes mellitus and risk of dementia: A meta-analysis of prospective observational studies. *J Diabetes Investig.* 2013;4(6):640–50. doi: 10.1111/jdi.12087.

7. You Y, Liu Z, Chen Y, Xu Y, Qin J, Guo S et al. The prevalence of mild cognitive impairment in type 2 diabetes mellitus patients: A systematic review and meta-analysis. *Acta Diabetol.* 2021;58(6):671–85. doi: 10.1007/s00592-020-01648-9.
8. Kunutsor SK, Balasubramanian VG, Zaccardi F, Gillies CL, Aroda VR, Seidu S, Khunti K. Glycaemic control and macrovascular and microvascular outcomes: A systematic review and meta-analysis of trials investigating intensive glucose-lowering strategies in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2024;26(6):2069–81. doi: 10.1111/dom.15511.
9. Gerstein HC, Hart R, Colhoun HM, Diaz R, Lakshmanan M, Botros FT et al. The effect of dulaglutide on stroke: An exploratory analysis of the REWIND trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(2):106–14. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30423-1.
10. Arnott C, Li Q, Kang A, Neuen BL, Bompont S, Lam CSP, Rodgers A, et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition for the Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2020 Feb 4;9(3):e014908. doi: 10.1161/JAHA.119.014908.
11. Zhou Z, Jardine MJ, Li Q, Neuen BL, Cannon CP, de Zeeuw D et al.; CREDESCENCE Trial Investigators. Effect of SGLT2 inhibitors on stroke and atrial fibrillation in diabetic kidney disease: Results from the CREDESCENCE trial and meta-analysis. *Stroke.* 2021;52(5):1545–56. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.031623.
12. Pasqualotto E, Rodrigues FR, E Silva Ribeiro GB, de Oliveira Almeida G, Kabariti JC, Ferreira ROM et al. The effect of sodium-glucose transporter 2 inhibitors on stroke in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2024;33(8):107730. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2024.107730.
13. Chang SN, Chen JJ, Huang PS, Wu CK, Wang YC, Hwang JJ, Tsai CT. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor prevents stroke in patients with diabetes and atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2023;12(10):e027764. doi: 10.1161/JAHA.122.027764.
14. Patel SM, Kang YM, Im K, Neuen BL, Anker SD, Bhatt DL et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and major adverse cardiovascular outcomes: A SMART-C collaborative meta-analysis. *Circulation.* 2024;149(23):1789–801. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.124.069568.
15. Wang F, Li C, Cui L, Gu S, Zhao J, Wang H. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on cardiovascular and cerebrovascular diseases: A meta-analysis of controlled clinical trials. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1436217. doi: 10.3389/fendo.2024.1436217.
16. Park CH, Lee B, Han M, Rhee WJ, Kwak MS, Yoo TH, Shin JS. Canagliflozin protects against cisplatin-induced acute kidney injury by AMPK-mediated autophagy in renal proximal tubular cells. *Cell Death Discov.* 2022;8(1):12. doi: 10.1038/s41420-021-00801-9.
17. D'Onofrio N, Sardu C, Trotta MC, Scisciola L, Turriziani F, Ferraraccio F et al. Sodium-glucose co-transporter2 expression and inflammatory activity in diabetic atherosclerotic plaques: Effects of sodium-glucose co-transporter2 inhibitor treatment. *Mol Metab.* 2021;54:101337. doi: 10.1016/j.molmet.2021.101337.
18. Moustafa B, Trifan G. The role of diabetes and SGLT2 inhibitors in cerebrovascular diseases. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2025;25(1):37. doi: 10.1007/s11910-025-01425-7.
19. Niu Y, Zhang Y, Zhang W, Lu J, Chen Y, Hao W et al. Canagliflozin ameliorates NLRP3 inflammasome-mediated inflammation through inhibiting NF- κ B signaling and upregulating Bif-1. *Front Pharmacol.* 2022;13:820541. doi: 10.3389/fphar.2022.820541.
20. Rahadian A, Fukuda D, Salim HM, Yagi S, Kusunose K, Yamada H et al. Canagliflozin prevents diabetes-induced vascular dysfunction in ApoE-deficient mice. *J Atheroscler Thromb.* 2020;27(11):1141–51. doi: 10.5551/jat.52100.
21. Sa-Nguanmoo P, Tanajak P, Kerdphoo S, Jaiwongkam T, Pratchayasakul W, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. SGLT2-inhibitor and DPP-4 inhibitor improve brain function via attenuating mitochondrial dysfunction, insulin resistance, inflammation, and apoptosis in HFD-induced obese rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2017;333:43–50. doi: 10.1016/j.taap.2017.08.005.
22. Youn YJ, Kim S, Jeong HJ, Ah YM, Yu YM. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and their potential role in dementia onset and cognitive function in patients with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Front Neuroendocrinol.* 2024;73:101131. doi: 10.1016/j.yfrne.2024.101131.
23. Gyimesi G, Pujol-Gimenez J, Kanai Y, Hediger MA. Sodium-coupled glucose transport, the SLC5 family, and therapeutically relevant inhibitors: From molecular discovery to clinical application. *Pflugers Arch.* 2020;472(9):1177–206. doi: 10.1007/s00424-020-02433-x.
24. Pawlos A, Broncel M, Wozniak E, Gorzelak-Pabis P. Neuroprotective effect of SGLT2 inhibitors. *Molecules.* 2021;26(23):7213. doi: 10.3390/molecules26237213.
25. Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin for primary and secondary prevention of cardiovascular events: results from the CANVAS program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation.* 2018;137(4):323–34. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032038.
26. Rosenthal N, Meininger G, Ways K, Polidori D, Desai M, Qiu R et al. Canagliflozin: A sodium glucose co-transporter 2 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Ann NY Acad Sci.* 2015;1358:28–43. doi: 10.1111/nyas.12852.
27. Dong M, Chen H, Wen S, Yuan Y, Yang L, Li Y et al. The neuronal and non-neuronal pathways of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor on body weight-loss and insulin resistance. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2023;16:425–35. doi: 10.2147/DMSO.S399367.
28. Razaghizad A, Ni J, Marques P, Mavranakas TA, Tsoukas MA, Possik E et al. Cardiovascular phenotypes in type 2 diabetes: Latent class analysis of the CANVAS Program and CREDESCENCE trial. *Diabetes Obes Metab.* 2024;26(11):5025–35. doi: 10.1111/dom.15768.
29. Arafa NMS, Ali EHA, Hassan MK. Canagliflozin prevents scopolamine-induced memory impairment in rats: Comparison with galantamine hydrobromide action. *Chem Biol Interact.* 2017;277:195–203. doi: 10.1016/j.cbi.2017.08.013.
30. Abdelaziz AM, Rasheed NOA, Zaki HF, et al. Canagliflozin attenuates neurodegeneration and ameliorates dyskinesia through targeting the NLRP3/Nurr1/GSK-3 β /SIRT3 pathway and autophagy modulation in rotenone-lesioned rats. *Int Immunopharmacol.* 2025;146:113839. doi:10.1016/j.intimp.2024.113839.
31. Taylor AP, Xu Y, Wilkinson M, Chakraborty P, Brinkworth A, Willis LF et al. Kinetic steering of amyloid formation and polymorphism by canagliflozin, a type-2 diabetes drug. *J Am Chem Soc.* 2025;147(14):11859–78. doi: 10.1021/jacs.4c16743.
32. Garza-Lombo C, Schroder A, Reyes-Reyes EM, Franco R. mTOR/AMPK signaling in the brain: Cell metabolism, proteostasis and survival. *Curr Opin Toxicol.* 2018;8:102–110. doi: 10.1016/j.cotox.2018.05.002.
33. Jiang E, Dinesh A, Jadhav S, Miller RA, Garcia GG. Canagliflozin shares common mTOR and MAPK signaling mechanisms with other lifespan extension treatments. *Life Sci.* 2023;328:121904. doi: 10.1016/j.lfs.2023.121904.
34. Мурашева А.В., Каронова Т.Л., Фукс О.С., Тимкина Н.В., Федотова А.Д., Гринева Е.Н., Шляхто Е.В. Сравнительное исследование нейропротективных свойств ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2 и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет.* 2025;28(2):187–197. doi: 10.14341/DM13255.
35. Кокин А.С., Суплотова Л.А. Нейропротекторный потенциал глифлозинов. *Сахарный диабет.* 2023;26(6):596–602. doi: 10.14341/DM13085.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

***Антонова Ксения Валентиновна** — д.м.н., врач-эндокринолог, ведущий научный сотрудник 1-го неврологического отделения ФГБНУ «РЦНН». ORCID: 0000-0003-2373-2231. E-mail: kseniya.antonova@mail.ru

Панина Анастасия Андреевна — врач-невролог, аспирант 1-го неврологического отделения ФГБНУ «РЦНН». ORCID: 0000-0002-8652-2947

Лагода Ольга Викторовна — к.м.н., врач-невролог высшей категории, старший научный сотрудник 1-го неврологического отделения ФГБНУ «РЦНН». ORCID: 0000-0001-7562-4991

Шукина Елена Павловна — к.м.н., ассистент кафедры психиатрии и наркологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). ORCID: 0000-0003-4076-6935

Вебер Софья Альфредовна — ординатор 2-го года обучения, кафедра психиатрии и наркологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет). ORCID: 0009-0000-8227-1119

*Автор, ответственный за переписку

Рукопись получена 04.10.2025. **Рецензия получена** 19.11.2025. **Принята к публикации** 26.11.2025.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

***Kseniya V. Antonova** — D. Sci. (Med.), endocrinologist, leading researcher at the 1st Neurological Department, Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-2373-2231. E-mail: kseniya.antonova@mail.ru

Anastasia A. Panina — neurologist, postgraduate student of the 1st Neurological Department, Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-8652-2947

Olga V. Lagoda — C. Sci. (Med.), neurologist of the highest category, senior researcher at the 1st Neurological Department, Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-7562-4991

Elena P. Shchukina — C. Sci. (Med.), assistant at the Department of psychiatry and narcology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-4076-6935

Sofya A. Weber — 2nd year resident, Department of psychiatry and narcology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia. ORCID: 0009-0000-8227-1119

*Corresponding author

Received: 04.10.2025. **Revision Received:** 19.11.2025. **Accepted:** 26.11.2025.