



Ингибиторы натрий-глюкозных котранспортеров и мозг

Антонова К. В., Танащян М. М., Лагода О. В., Шишкина Т. С., Ловчев И. М.

ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80.

Сахарный диабет (СД) ассоциирован с повышенным риском инсульта и когнитивных нарушений. Проблема профилактики церебральных нарушений при СД не решена. В обзоре представлены современные данные о месте и роли натрий-глюкозных котранспортеров (НГЛТ) в головном мозге, рецепторы которых играют важную роль при ишемически-реперфузионном повреждении головного мозга и нейродегенеративных изменениях. Представлены и обобщены современные исследования, посвященные церебропротекторным эффектам сахароснижающих препаратов – ингибиторов НГЛТ.

Ключевые слова: сахарный диабет, головной мозг, инсульт, когнитивные нарушения, натрий-глюкозные котранспортеры.

Для цитирования: Антонова К. В., Танащян М. М., Лагода О. В., Шишкина Т. С., Ловчев И. М. Ингибиторы натрий-глюкозных котранспортеров и мозг. *FOCUS Эндокринология*. 2023; 4(4): 42–50. doi: 10.15829/2713-0177-2023-4-26

Sodium-glucose cotransporter inhibitors and the brain

Antonova K. V., Tanashyan M. M., Lagoda O. V., Shishkina T. S., Lovchev I. M.

Research Center of Neurology; 80 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia

Diabetes mellitus (DM) is associated with an increased risk of stroke and cognitive impairment. The problem of preventing cerebral disorders in diabetes has not been solved. The review presents current data on the place and role of sodium-glucose cotransporters (SGLTs) in the brain, whose receptors play an important role in ischemia-reperfusion injury of the brain and neurodegenerative changes. Modern studies on the cerebroprotective effects of hypoglycemic drugs – SGLT inhibitors – are presented and summarized.

Key words: diabetes mellitus, brain, stroke, cognitive impairment, sodium-glucose cotransporters.

For citation: Antonova K.V., Tanashyan M. M., Lagoda O.V., Shishkina T.S., Lovchev I.M. Sodium-glucose cotransporter inhibitors and the brain. *FOCUS Endocrinology*. 2023; 4(4): 42–50. doi: 10.15829/2713-0177-2023-4-26

В России ведущей причиной смерти пациентов с сахарным диабетом (СД) являются болезни системы кровообращения, в том числе инсульт, доля которого в структуре причин летальных исходов больных существенно превышает вклад острого инфаркта миокарда: 10,0% против 3,7%, соответственно [1]. Риск инсульта при наличии СД увеличивается более чем в 2 раза [2]. В 1989 г. Сент-Винсентская декларация поставила цель, которая на настоящий момент не достигнута: снизить заболеваемость инсультом среди больных СД до уровня, характерного для людей без диабета [3].

Сахарный диабет, инсульт и антигипергликемическая терапия

СД и постинсультная гипергликемия ухудшают течение нарушений мозгового кровообращения (НМК), увеличивая распространение инфаркта мозга, повышая риск геморрагической трансформации и уровень смертности, в целом ухудшая функциональное восстановление. Более того, гипергликемия влияет на

эффективность тромболизиса и тромбэктомии за счет усиления прокоагуляционного состояния и снижению фибринолитической активности [4, 5]. В этой связи встает вопрос эффектов сахароснижающих средств, подавляющее большинство из которых не позволяет снизить риск развития инсульта [6]. Наибольший интерес представляют инновационные лекарственные средства. Позитивные результаты показали исследования таких препаратов агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1), как семаглутид и дулаглутид. Терапия семаглутидом в течение 2-х лет у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (большинство включенных в исследование пациентов имели ССЗ в анамнезе) статистически значимо снизила риск нефатального инсульта (относительный риск (ОР) 0,61; 95% ДИ, 0,38–0,99; $p=0,04$). Применение дулаглутида в течение 5,4 лет привело к снижению риска развития инсульта в рамках как первичной, так и вторичной профилактики (ОР 0,76, 95% ДИ 0,62–0,94; $p=0,010$), но не позво-

лило повлиять на риск геморрагического инсульта и функциональный исход [7]. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (НГЛТ-2) показали неоднозначные эффекты на риск развития инсульта.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера и инсульт

Все большее внимание обращено к классу НГЛТ-2, раскрытию потенциала и расширению возможностей применения за пределами гликемического контроля. Первоначальная гипотеза создания иНГЛТ-2 заключалась в том, чтобы воспользоваться преимуществами управления уровнем глюкозы в почках за счет уменьшения опосредованной НГЛТ-2 реабсорбции глюкозы из проксимальных почечных канальцев, вызывая глюкозурию и контролируя гипергликемию [8]. Канаглифлозин был первым из иНГЛТ-2, разрешенных для снижения уровня глюкозы в крови у людей с СД 2 типа в сочетании с диетой и физическими упражнениями [9].

Эффектам иНГЛТ-2 при цереброваскулярной патологии был посвящен ряд исследований. Однако в настоящее время клинические данные пока противоречат тому, чтобы сделать существенные выводы относительно положительного воздействия класса ингибиторов НГЛТ-2 в целом [10]: в исследовании EMPA-REG OUTCOME обнаружена тенденция к увеличению риска инсульта в группе, получавшей эмпаглифлозин, что связывают с повышением гематокрита у этих пациентов [11]. Эти неутешительные результаты не были подтверждены в исследовании CANVAS [12], где наблюдалась тенденция к снижению риска инсульта. Общие эффекты по результатам мета-анализа исследований 38 723 пациентов (7020 из EMPA-REG OUTCOME, 17 160 из DECLARE-TIMI-58, 10 142 из CANVAS Program, и 4401 из CREDENCE) вместе взятых были следующими: тотальный инсульт (ОР объединенный, 0,96 [95% ДИ, 0,82–1,12]), ишемический инсульт (ОР объединенный, 1,01 [95% ДИ, 0,89–1,14]), геморрагический инсульт (ОР объединенный, 0,50 [95% ДИ, 0,30–0,83]) – достоверное снижение риска на 57%, неопределенный инсульт (ОР объединенный, 0,86 [95% ДИ, 0,49–1,51]). Полученные данные в значимой степени опирались на результаты исследования CANVAS (ОР 0,43 [95% ДИ, 0,20–0,89]). Имелись доказательства того, что влияние иНГЛТ-2 на инсульт варьировалось в зависимости от исходной расчетной скорости клубочковой фильтрации ($p = 0,01$), с защитой в подгруппе с самой низкой расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) (<45 мл/мин/1,73 м²) (HR_{pooled}, 0,50 [95% ДИ, 0,31–0,79]), с опорой на исследования с использованием канаглифлозина CANVAS (ОР 0,32, 95% ДИ, 0,11–0,96), и CREDENCE (ОР 0,46, 95% ДИ, 0,24–0,87) достоверное снижение риска нефатального инсульта [13]. Показано, что имеют место различные

эффекты иНГЛТ-2 на риск инсульта в зависимости от функции почек; продемонстрирована возможная польза у лиц со значительно сниженной функцией почек; обнаружена возможность снижения риска при геморрагическом инсульте и фибрилляции предсердий, что требует дальнейшего изучения.

По данным мета-анализа, 6 независимых исследований включали 57553 пациентов с СД 2 типа (средний возраст $64,6 \pm 7,9$ лет). В целом, иНГЛТ-2 значительно снижали риск неблагоприятных сердечно-сосудистых и почечных исходов, но не оказывали существенного влияния на риск фатального и нефатального инсульта по сравнению с плацебо (ОР, 0,92; 95% ДИ, 0,77–1,10; $p = 0,36$; I² = 63). Агенты с клинически значимым ингибирующим действием НГЛТ-1 (сотаглифлозин, канаглифлозин) значительно снижали риск инсульта (ОР 0,78; 95% ДИ 0,64–0,94) по сравнению с плацебо, тогда как препараты с высокой селективностью к НГЛТ-2 этого не продемонстрировали (ОР 1,06; 95% ДИ 0,92–1,22), что указывает на значимое взаимодействие ($p = 0,018$). Разница также была статистически значимой у пациентов с рСКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² ($p = 0,047$). Мета-регрессия показала, что более низкое соотношение фармакологической селективности НГЛТ-2: НГЛТ-1 было связано с более низким риском инсульта (коэффициент детерминации псевдо- $R^2 = 78\%$; $p = 0,011$), что было очевидно даже после поправки на исходные значения рСКФ ($p = 0,047$). Фармакологическая селективность ингибиторов НГЛТ-2 не оказала существенного влияния на другие оцениваемые клинические исходы, включая госпитализацию по поводу сердечной недостаточности и смерть от всех причин [14]. Эти результаты показывают, что нацеливание на НГЛТ-1 в дополнение к ингибированию НГЛТ-2 может представлять собой новый путь снижения риска инсульта у пациентов с СД 2 типа.

Ингибирование НГЛТ-2, симпатическая нервная система и инсулинорезистентность

Ингибирование НГЛТ-2 может снизить ИР жировой ткани через симпатическую нервную систему (СНС). При ИР важную роль играет деятельность нервной системы. Ингибиторы НГЛТ-2 активируют эфферентные симпатические нервы, ведущие к жировой ткани, и эфферентный блуждающий нерв, идущий к печени (ось печень-мозг-жировая ткань), что приводит к усилению липолиза и снижению выработки глюкозы в печени, что ослабляет ИР. Жировая ткань иннервируется только симпатическими и чувствительными нервными волокнами, что делает ее важным регулятором мобилизации жира [15]. Норадреналин связывается с β_3 -адренергическими рецепторами, стимулирует гормон-чувствительную липазу и способствует распаду накопленных триглицеридов на свободные жирные кислоты. Центральная

симпатическая активация напрямую стимулирует липолиз адипоцитов путем связывания β -адренергических рецепторов в белой жировой ткани и активации цАМФ-зависимых путей для транслокации инактивированных липаз, в то время как активация α -адренергических рецепторов ингибирует липолиз [16]. Дапаглифлозин показал воздействие на регуляцию межорганной нейронной сети, состоящей из вагусных ветвей и симпатических нервов [17]. Канаглифлозин усиливал симпатическую иннервацию и секрецию норэпинефрина в жировой ткани через сигнальный путь цАМФ-протеинкиназа А, что, в свою очередь, снижало ИР у мышей, получавших диету с высоким содержанием жиров [18]. Таким образом, в настоящее время предполагается, что иНГЛТ-2 активирует ось мозг-жировая ткань и вызывает потерю жировой массы, уменьшая инсулинорезистентность [19].

Натрий-глюкозные котранспортеры: в фокусе вещество и функции мозга

Эффекты ингибиторов НГЛТ-2 с учетом полиорганной представленности переносчиков существенно шире традиционных не только гликемических, но и активно обсуждаемых кардиоренальных эффектов. Натрий-калиевый аденозинтрифосфатный насос активно поддерживает градиент натрия, а НГЛТ играют роль в поступлении глюкозы в клетки через этот градиент. Эти переносчики представляют собой семейство трансмембранных белков, которые играют решающую роль в транспорте глюкозы и ионов натрия через клеточные мембраны. НГЛТ экспрессируются в различных тканях, включая тонкий кишечник, почечные канальцы и сердце. Семейство генов *SLC5A* кодирует НГЛТ и другие переносчики. Существует три семейства переносчиков (кодируемые *SLC2A*, *SLC5A*, *SLC50A*). У человека НГЛТ кодируются *SLC5A*. Существует 12 генов *SLC5A*, каждый из которых имеет специфическое распределение и функцию и обнаруживаются в разных тканях.

НГЛТ-1 в первую очередь экспрессируется в тонком кишечнике, где он играет решающую роль в абсорбции глюкозы из просвета кишечника [20]. Он также присутствует в проксимальных канальцах почек, где способствует реабсорбции глюкозы из фильтрата. НГЛТ-1 представляет собой транспортер с высоким сродством и низкой пропускной способностью, который переносит глюкозу и галактозу в соотношении 1:1 с ионами натрия. Это вторично активный переносчик, который использует электрохимический градиент ионов натрия для управления транспортировкой глюкозы против градиента ее концентрации. Активность НГЛТ-1 регулируется различными факторами, включая инсулин, ГПП-1 и ионы натрия [21].

НГЛТ-2 в основном экспрессируется в проксимальных канальцах почек, где он отвечает за реабсорбцию около 90% отфильтрованной глюкозы. Это вы-

сокопроизводительный переносчик, который транспортирует глюкозу и другие моносахариды в соотношении 1:1 с ионами натрия. НГЛТ-2 также является вторично активным переносчиком, который использует электрохимический градиент ионов натрия для управления транспортом глюкозы против градиента ее концентрации [22]. Активность НГЛТ-2 регулируется различными факторами, включая инсулин, глюкагон и ионы натрия [23]. НГЛТ-1 переносит 2 иона натрия, НГЛТ-2 — один, что потенциально важно для развития отека и гибели клеток, в т.ч. нейронов [21].

В головном мозге НГЛТ широко экспрессируются, особенно в мозжечке, гиппокампе, лобной коре, хвостатом ядре, скорлупе, миндалевидном теле, теменной коре и паравентрикулярном ядре гипоталамуса. Однако они, по-видимому, слабо представлены в стволе мозга [24]. Из семейства *SLC5A* в человеческом мозге идентифицировано несколько членов: *SMIT1 (SLC5A3)*, *SGLT3 (SLC5A4)*, *SGLT4 (SLC5A9)*, *SGLT6*, теперь известный как *SMIT2 (SLC5A11)*, *SMVT (SLC5A6)*, *CHT1 (SLC5A7)*, *SMCT1 (SLC5A8)* и *SMCT2 (SLC5A12)* [25]. Эти биологически важные переносчики в головном мозге делают их потенциальной мишенью при лечении многих заболеваний центральной нервной системы [26].

Переносчики глюкозы ГЛЮТ облегчают транспорт глюкозы внутри клеток, тогда как НГЛТ транспортируют глюкозу, модулируя свою активность в ответ на изменения внеклеточной глюкозы, служа, таким образом, сенсорами глюкозы, используя трансмембранный градиент натрия [27]. В целом, НГЛТ могут играть важную роль в выживании нейронов, особенно при низких уровнях глюкозы или при аноксии, например, при инсульте и ишемии, за которой, по-видимому, следует значительное увеличение экспрессии НГЛТ-1 и НГЛТ-2. Так, посмертные исследования поврежденной ткани головного мозга выявили значительное увеличение НГЛТ-1 и НГЛТ-2 [28, 29].

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 может указывать на их возможную роль в мозге и когнитивной активности [30].

НГЛТ-1 можно обнаружить во многих областях центральной нервной системы в нескольких изоформах. НГЛТ-1 присутствуют в пирамидных клетках коры головного мозга, клетках Пуркинье мозжечка, пирамидных и гранулярных клетках гиппокампа [31]. Они также были обнаружены в глиальных клетках вентромедиального гипоталамуса [32]. Интересно, что участки мозга, где присутствуют НГЛТ, отвечают за процессы обучения, потребление пищи, гомеостаз энергии и глюкозы, а также центральную сердечно-сосудистую и вегетативную регуляцию [33, 34]. Возможно, что рецепторы НГЛТ-2 также оказывают кардиопротекторное действие через центральные



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 веса**

Дополнительная защита:

- Почек
- Печени

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

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Инвокана**

Инвокана® (канаглифлозин); РУ – ЛП-002977; **Лекарственная форма** – таблетки, покрытые пленочной оболочкой; **Фармакотерапевтическая группа** – гипогликемическое средство для перорального применения – ингибитор натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа. **Показания:** сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов в сочетании с диетой и физическими упражнениями для улучшения гликемического контроля в качестве монотерапии; в составе комбинированной терапии с другими гипогликемическими препаратами, включая инсулин. Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов с диагностированным сердечно-сосудистым заболеванием в комбинации со стандартной терапией сердечно-сосудистых заболеваний с целью снижения риска серьезных неблагоприятных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта). Для снижения риска терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН), двукратного повышения концентрации креатинина в плазме крови, смерти вследствие сердечно-сосудистых заболеваний и госпитализации по поводу сердечной недостаточности у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией. **Противопоказания:** гиперчувствительность к канаглифлозину или любому вспомогательному веществу препарата; сахарный диабет 1 типа (СД1); у пациентов, находящихся на диализе; диабетический кетоацидоз (ДКА); печеночная недостаточность тяжелой степени; непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса (по классификации NYHA); беременность; период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. **С осторожностью:** при ДКА в анамнезе; у пациентов с высоким риском ампутации нижних конечностей на фоне терапии канаглифлозином (у пациентов с СД2 и диагностированным сердечно-сосудистым заболеванием или наличием не менее 2-х факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний); у пожилых пациентов (в возрасте ≥ 65 лет); у пациентов, принимающих гипотензивные препараты или «летельные» диуретики; при артериальной гипотензии в анамнезе. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания.** Применение канаглифлозина противопоказано в период беременности и грудного вскармливания. **Способ применения и дозы.** Внутрь. Препарат Инвокана® следует принимать перорально 1 раз в сутки перед первым приемом пищи. У пациентов с рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² рекомендуемая начальная доза препарата составляет 100 мг 1 раз/сут. С целью дополнительного контроля гликемии доза может быть увеличена до 300 мг/сут. У пациентов с рСКФ от 30 до < 60 мл/мин/1,73 м² рекомендуемая доза канаглифлозина составляет 100 мг/сут. Если требуется добиться дополнительного контроля гликемии, следует рассмотреть вопрос о добавлении других антигипергликемических препаратов. У пациентов с рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м² прием препарата Инвокана® может быть продолжен в дозе 100 мг/сут у принимавших его ранее пациентов, если же препарат ранее не назначался, то начинать его прием не следует. **Побочное действие.** К частым и очень частым нежелательным реакциям относятся: баланит или баланопостит, инфекции мочевыводящих путей (пиелонефрит и уросепсис описаны в ходе пострегистрационного применения); гипогликемия в комбинации с инсулином или производными сульфонилмочевины; запор, жажда, тошнота; полиурия или поллажурия; вульвовагинальный кандидоз; дислипидемия, повышение гематокрита. Нечастые, редкие и очень редкие нежелательные реакции (см полную инструкцию по медицинскому применению препарата). **Передозировка.** В случае передозировки необходимо проводить обычные поддерживающие мероприятия. **Особые указания.** **Нарушение функции почек.** Эффективность канаглифлозина в отношении гликемического контроля зависит от функции почек; у пациентов с умеренным нарушением функции почек эффективность снижена, а у пациентов с тяжелым нарушением функции почек, скорее всего, отсутствует (см. раздел «Способ применения и дозы»). **Диабетический кетоацидоз (ДКА):** следует с осторожностью применять препарат Инвокана® у пациентов с ДКА в анамнезе. **Ампутация нижних конечностей:** до начала лечения препаратом Инвокана® следует оценить факторы из анамнеза пациента, которые могут увеличить риск ампутации. **Снижение внутрисосудистого объема:** канаглифлозин обладает мочегонным действием, вызывая осмотический диурез, что может привести к снижению внутрисосудистого объема. **Повышение гематокрита:** следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с повышенным гематокритом. **Некротический фасциит промежности (зангrena Фурье):** сообщения о некротическом фасциите промежности, очень редкой, требующей срочного хирургического вмешательства инфекции, были выявлены в рамках пострегистрационного наблюдения у пациентов с сахарным диабетом, получающих ингибиторы SGLT2. **Лабораторный анализ мочи:** вследствие механизма действия канаглифлозина, у пациентов, принимающих его, анализ мочи на глюкозу будет давать положительный результат. **Пожилые пациенты (в возрасте ≥ 65 лет):** у пожилых пациентов может быть повышен риск уменьшения объема циркулирующей жидкости, а также выше вероятность проведения терапии диуретиками и снижения функции почек. **Грибковые инфекции половых органов:** отмечались случаи вульвовагинального кандидоза у женщин, а также баланит или баланопостит у мужчин (см. раздел «Побочное действие»). **Инфекции мочевыводящих путей:** у пациентов с осложненными инфекциями мочевыводящих путей следует рассмотреть временную приостановку приема канаглифлозина. **Сердечная недостаточность:** опыт применения препарата при III функциональном классе по классификации NYHA (Нью-Йоркской кардиологической ассоциации) ограничен, а опыт применения канаглифлозина в клинических исследованиях у пациентов с IV функциональным классом по NYHA отсутствует. Данный препарат не следует принимать пациентам с такими редкими наследственными нарушениями как непереносимость галактозы, лактозы, тотальный дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция. Препарат не относится к содержащим натрий препаратам. **Условия хранения.** Хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте. **Условия отпуска:** Отпуск по рецепту. **Владелец регистрационного удостоверения/организация, принимающая претензии потребителей:** ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2. Контактные телефоны: Тел.: (495) 755-83-57 Факс: (495) 755-83-58.

* Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. Данная версия инструкции действительна с 12.01.2023 (CCDS 17.0).

** В составе комбинированной терапии МАСЕ

иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, САД — систолическое артериальное давление, ХБП — хроническая болезнь почек.

**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-00407

Merck

механизмы, непосредственно влияя на сердечно-сосудистую регуляцию и вегетативные пути, включая паравентрикулярное ядро гипоталамуса, ядра солитарного тракта и околосолитарное серое вещество [35].

Острые НМК связаны с нарушением регуляции гомеостаза глюкозы в мозге. Ишемия характеризуется анаэробным гликолизом, который в отсутствие О₂ продолжает производить аденозинтрифосфат (АТФ), хотя и неэффективно, из запасов глюкозы и гликогена, что приводит к нарушению функций клеток. Гипергликемия усугубляет эту ситуацию за счет усиления анаэробного метаболизма и, как следствие, накопления лактата и тканевого ацидоза пропорционально уровню глюкозы в крови [36]. В эксперименте на животных моделях было показано, что эмпаглифлозин оказывает несколько нейропротекторных эффектов на модели церебральной ишемии/реперфузии у гипергликемических крыс при внутрибрюшинном введении через 1 и 24 часа после реперфузии, уменьшая окислительный стресс, воспаление и уровень маркеров апоптоза, а также улучшение неврологических функций и гистопатологических изменений [37].

Рецепторы НГЛТ играют важную роль при ишемически-реперфузионном повреждении головного мозга. Как показано на мышинной модели подкоркового инфаркта белого вещества с когнитивными нарушениями, нокаут рецептора НГЛТ-1 был связан с более низкой экспрессией провоспалительных цитокинов и улучшением когнитивных функций [38]. Рецепторы НГЛТ-1 опосредуют приток натрия, который вызывает деполяризацию и способствует гибели нейронов во время ишемии. По данным Yamazaki Y. et al., увеличение притока натрия через рецептор НГЛТ-1 было связано с более выраженным повреждением нейронов, чего не наблюдалось у мышей с нокаутом НГЛТ-1 [39]. Также на моделях было показано, что ингибирование или подавление НГЛТ-1 в головном мозге может быть полезным для нейропротекции и раннего лечения мозгового повреждения с целью уменьшения неврологических нарушений и инвалидизации [40]. Среди широко используемых ингибиторов НГЛТ-2 канаглифлозин обладает наибольшим потенциалом ингибирования рецепторов НГЛТ-1. Напротив, эмпаглифлозин и эртуглифлозин наиболее селективны в отношении НГЛТ-2 и имеют самый низкий потенциал взаимодействия с НГЛТ-1 [41]. Таким образом, высказывается мнение, что теоретически для достижения нейропротекторного эффекта, связанного с ингибированием НГЛТ-1, у пациентов с СД следует отдать предпочтение сотаглифлозину и канаглифлозину перед другими препаратами [35].

Ингибиторы НГЛТ-2 могут сохранять когнитивные функции у пациентов с СД2, предотвращая нейрососудистое ремоделирование и снижая известные факторы риска инсульта. Они также могут принести

пользу пациентам после инсульта, уменьшая воспаление и приток натрия.

Когнитивные нарушения при сахарном диабете и НГЛТ

Представленность и роль НГЛТ в мозге определяет необходимость оценки их потенциальной роли в аспектах, связанных с нарушенными когнитивными функциями, характерными для СД. Изменения функции ЦНС и когнитивные нарушения (КН) рассматриваются как прямое следствие хронической гипергликемии за счет повышения внутриклеточного окислительного стресса и дальнейшего негативного воздействия, вызванного развитием атеросклероза головного мозга. Кроме того, ключевыми факторами являются нарушение передачи сигналов инсулина, нейровоспалительные пути, митохондриальный метаболизм, ось рецептора (SIRT-PGC-1 α) и накопление тау-протина. В частности, церебральная инсулинорезистентность (ИР) может оказывать негативное влияние на внутриклеточную концентрацию некоторых нейротрансмиттеров, играющих роль в формировании и функционировании памяти, таких как ацетилхолин, норадреналин и адреналин, а также способствуя накоплению рецепторов гамма-аминомасляной кислоты ГАМК(А) на постсинаптических мембранах [42]. В целом, хроническое нарушение чувствительности мозга к инсулину вкупе с гипергликемией могут привести к ухудшению памяти и синаптической пластичности в гиппокампе, что ведет к снижению когнитивных функций [43].

Доклинические исследования показали потенциальные положительные эффекты новых сахароснижающих препаратов, включая ингибиторы дипептидилпептидазы (ДПП)-4, аргПП-1 и иНГЛТ-2, потенциально защищающие людей от снижения **когнитивных функций и деменции**. В частности, по данным мета-анализа, в который были включены три исследования показали, что у больных, принимавших иНГЛТ-2, был меньший риск развития деменции всех причин, чем у людей, не принимавших иНГЛТ-2 (ОР 0,62; 95% ДИ 0,39–0,97) [44].

Ингибиторы НГЛТ: механизмы нейропротекции

Ингибиторы НГЛТ являются жирорастворимыми и проникают через гематоэнцефалический барьер [45]. Они обладают способностью напрямую влиять на свою мишень, поскольку корецепторы НГЛТ-1 и НГЛТ-2 экспрессируются в центральной нервной системе человека.

В недавних исследованиях было показано, что иНГЛТ-2 улучшают когнитивные функции у крыс с ожирением и СД2; снижают проявления окислительного стресса и окислительного повреждения головного мозга у мышей db/db, что сопровождается снижени-

ем как церебральной НАДФН-оксидазы, так и церебрального супероксида [46]. Кроме того, иНГЛТ-2 увеличивают выработку нейротрофического фактора головного мозга (BDNF), регулятора синаптогенеза и синаптической пластичности, который и часто снижается при СД2 [36]. Также было продемонстрировано, что иНГЛТ-2 повышают чувствительность к инсулину в мозге крыс с ожирением за счет уменьшения воспаления, апоптоза и окислительного стресса. Это имеет дополнительное преимущество, заключающееся в улучшении функции митохондрий мозга и значительном повышении синаптической пластичности гиппокампа [47, 48].

Снижение когнитивных функций у больных СД может быть ассоциировано с развитием болезни Альцгеймера (БА), которая и характеризуется повышенным синтезом и накоплением тау- и β -амилоидных белков. Церебральный метаболизм глюкозы состоит из транспорта глюкозы и внутриклеточного окислительного катаболизма, влияя на эти процессы, ИР способствует появлению метаболических нарушений, выявляемых в головном мозге пациентов с БА. В этой связи ведется поиск механизмов развития мозгового повреждения при СД и путей их коррекции.

Появляется все больше доказательств того, что иНГЛТ-2 могут влиять на патогномичные механизмы деменции, такие как потеря холинергических нейронов, внеклеточное и внутриклеточное накопление бета-амилоида и нейрофибриллярных клубков в головном мозге, а также гиперактивация пути мишени рапамицина (mTOR) у млекопитающих в дополнение к их прямому эффекту воздействие на ЦНС [49].

Мишень рапамицина млекопитающих (mTOR) представляет собой серин/треониновую киназу, обнаруженную в двух функционально различных комплексах, mTORC1 и mTORC2, которые по-разному регулируются большим количеством питательных веществ, таких как глюкоза и аминокислоты, энергия (кислород и содержание АТФ/АМФ), факторы роста, гормоны, и нейромедиаторы. mTOR контролирует многие основные клеточные функции, такие как синтез белка, энергетический обмен, размер клеток, липидный обмен, аутофагия, митохондрии и биогенез лизосом. Кроме того, сигнальные пути, контролируемые mTOR, регулируют многие интегрированные физиологические функции нервной системы, включая развитие нейронов, синаптическую пластичность, хранение памяти и познание. Таким образом, неудивительно, что нарушение регуляции передачи сигналов mTOR связано со многими неврологическими расстройствами.

Хроническая активация mTOR может быть ответственна за эндолизосомальные, митохондриальные и метаболические дисфункции при БА. Высокое потребление глюкозы вызывает гиперактивацию mTOR с аномальной передачей сигналов инсули-

на, сопровождающуюся ускоренным прогрессированием и симптомами, сходными с БА. У больных СД2 и БА наблюдаются: ИР, усиление окислительного стресса, воспаления, когнитивного дефицита. НГЛТ2-опосредованное ингибирование mTOR за счет постоянной потери глюкозы с мочой обычно восстанавливает надежное состояние катаболического голодания в течение ночи у пожилых, неактивных людей и восстанавливает преимущества, связанные с циркадным катаболическим/анаболическим метаболизмом (например, реактивация эндосомно-лизосомального пути за счет ингибирования mTOR), удаление и замену дисфункциональных органелл/белков и снижение артериального давления за счет mTOR-опосредованной модуляции симпатического тонуса. Неограниченная хроническая активация mTOR может быть ответственна за поддержание метаболической и митохондриальной дисфункции при БА, приводя к повреждению гематоэнцефалического барьера через дисфункцию эндотелиальных клеток, а также за гиперфосфорилирование тау и образование амилоидных бляшек [50].

Доклинические и предварительные клинические исследования показывают, что ингибирование mTORC может быть полезным при некоторых патологических состояниях [51]. Ингибиторы НГЛТ-2 могут восстанавливать передачу сигналов mTOR и, таким образом, потенциально предотвращать прогрессирование БА [52]. Кроме того, НГЛТ-2 физиологически повышает уровень кетонных тел в крови, таких как β -гидроксибутират [53], которые могут модулировать передачу сигналов NLRP3-инфламасома-IL-1 β [54], ключевого патологического пути при БА. Гиперактивация mTOR вызывает быструю потерю функции мозга у крыс, способствуя обширному отложению амилоидных бляшек, увеличению проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и гиперфосфорилированию тау-белка. В этом случае НГЛТ-2 могут восстановить активность mTOR до нормального уровня, остановив начало или прогрессирование БА. Таким образом, иНГЛТ оказывают положительное влияние на восстановление анаболического/катаболического цикла и представляют перспективные направления в поиске путей для лечения когнитивных расстройств альцгеймеровского типа (Рис. 1) [55].

Потенциал действия иНГЛТ-2 включает не только улучшение функции мозга, синаптическую пластичность, регуляцию пути mTOR в мозге, а также активность ацетилхолинэстеразы и уменьшают образование амилоидных бляшек, что уменьшает повреждение мозга и снижение когнитивных функций [25]. У пациентов с БА снижено количество нейротрансмиттеров ацетилхолина в головном мозге, и для повышения уровня ацетилхолина и улучшения когнитивных функций обычно используются инги-

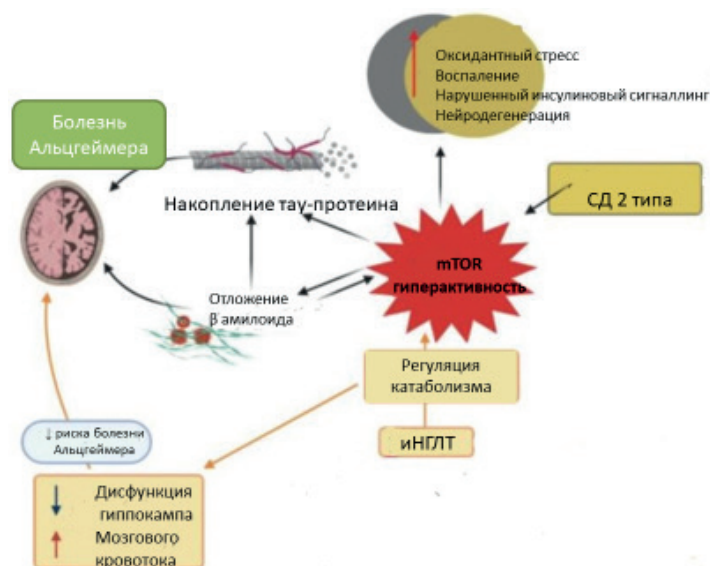


Рис. 1. Гиперактивность пути mTOR при сахарном диабете 2 типа и эффекты иНГЛТ. Адаптировано по Stanciu GD, Rusu RN, Bild V, Filipiuc LE, Tamba BI, Ababei DC. Systemic Actions of SGLT2 Inhibition on Chronic mTOR Activation as a Shared Pathogenic Mechanism between Alzheimer's Disease and Diabetes. *Biomedicines*. 2021 May 19;9(5):576. doi: 10.3390/biomedicines9050576

биторы ацетилхолинэстеразы. На модели когнитивных нарушений, вызванных скополамином, канаглифлозин, как и галантамин, снижал активность АХЭ, повышал уровень рецептора ацетилхолина M1 (M1-мАХР) и моноаминов. Это также улучшило когнитивные функции [56]. Канаглифлозин даже называли «двойным ингибитором SGLT2 и ацетилхолинэстеразы», поскольку его расчетная константа ингибирования K_i (т.е. концентрация, необходимая для достижения полумаксимального ингибирования) ацетилхолинэстеразы составляла 0,12859 мкМ [57]. Это клинически значимо, поскольку у пациентов, принимающих канаглифлозин, концентрация препарата в сыворотке достигает 10 мкМ, а соотношение канаглифлозина в мозге/сыворотке составляет 0,3. Следовательно, количества канаглифлозина, проникающего в мозг (3 мкМ), достаточно для ингибирования АХЭ [45]. Канаглифлозин обладает наибольшим потенциалом ингибирования АХЭ и может быть предпочтительным решением для пациентов с СД2, которым также будет полезно ингибирование ацетилхолинэстеразы [34].

Помимо того, имеются доказательства *in vivo* экспрессии белка НГЛТ в эпителиальных клетках сосудистого сплетения и эндотелиальных клетках головного мозга человека [58]. Это важная информация, указывающая на то, что иНГЛТ-2 может оказывать влияние на состав спинномозговой жидкости, роль которой в патологии нейродегенеративных расстройств открывает новое направление исследований и требует дальнейшего изучения [59]. Недавние исследования показали, что иНГЛТ2 могут оказывать нейропротекторное действие и таких при хронических заболеваниях головного мозга, таких как болезнь Паркинсона [60]. На мышинной модели

эпилепсии было обнаружено, что иНГЛТ-2 снижают потребление глюкозы в нейронах, снижая возбудимость мембран и деполяризацию [42]. Дапаглифлозин, в частности, значительно снижает клинические и электроэнцефалографические признаки судорожной активности головного мозга [61; 62]. Кроме того, дапаглифлозин ингибировал вызванную активными формами кислорода гибель нейронов и повышал экспрессию нейротрофического фактора глиального происхождения [63]; уменьшал нейровоспаление за счет ингибирования активации пути NF- κ B и снижения уровня TNF [62].

Сахарный диабет — провоспалительное состояние, что имеет первостепенное значение в развитии спектра состояний, ассоциированных с СД, в частности, для церебральных нарушений. Фактор некроза опухолей (ФНО), интерлейкин (ИЛ)1, ИЛ6, ИЛ18, ИЛ8, молекулы внутриклеточной и сосудистой клеточной адгезии, матриксные металлопротеиназы и моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 повышаются при СД и связаны с осложнениями. Поскольку воспалительные реакции играют значительную роль в периферической ИР и СД, восстановление воспалительной среды до нормального физиологического состояния является относительно новой целью лечения СД [64]. На многочисленных моделях воспаления было обнаружено, что канаглифлозин обладает противовоспалительными свойствами. Снижение уровня рецептора ФНО1, IL-6, матриксной металлопротеиназы 7 (ММП7) и фибронектина-1 означает, что канаглифлозин способствует обращению вспять воспаления, обновлению внеклеточного матрикса и молекулярным процессам фиброза [65]. Канаглифлозин ингибирует внутриклеточный метаболизм глюкозы и способствует аутофагии в иммун-

ных клетках, что приводит к противовоспалительному действию [66].

Канаглифлозин замедляет прогрессирование атеросклероза, уменьшая гиперлипидемию и гипергликемию и воспалительный процесс за счет снижения экспрессии воспалительных молекул, таких как моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1) и васкулярная молекула клеточной адгезии 1 (VCAM-1). Более того, было обнаружено, что канаглифлозин повышает стабильность атеросклеротических бляшек за счет увеличения экспрессии соотношения тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-1 (TIMP-1) /матриксная металлопротеиназа-2 (MMP-2). [67]. Было показано, что процесс контроля роста эндотелия играет ключевую роль в ингибировании атерогенеза. Антипролиферативное дозозависимое действие канаглифлозина наблюдалось в эндотелиоцитах, полученных из артериального кровообращения мыши, а также эндотелиоцитах артериального и венозного кровообращения человека, которые были более чувствительны к ингибирующему росту действию канаглифлозина. [68]. Этот эффект может быть специфичным для соединения, поскольку фармакологически значимые концентрации других иНГЛТ-2, таких как эмпаглифлозин и дапаглифлозин, не влияли на пролиферацию эндотелиоцитов [69, 70].

Данные систематического обзора и мета-анализа 160 исследований, из которых 134 касались инсульта, 19 — когнитивных нарушений, 4 — эпилепсии и 4 — двигательных расстройств, охватывая диапазон от систематических обзоров и рандомизированных контролируемых исследований до биоинформатических исследований и исследований на животных, показали нейропротекторное воздействие иНГЛТ-2, которые демонстрируют многообещающий потенциал для лечения неврологических заболеваний, от острого инсульта до хронических заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, эпилепсия и болезнь Паркинсона. Большинство исследований на животных продемонстрировали значительное улучшение поведенческих и неврологических нарушений, что отразилось в благоприятных изменениях в нейрососудистых единицах, синаптогенезе, уровнях нейротрансмиттеров. Было показано, что иНГЛТ-2 могут оказывать неврологическое воздействие посредством трех механизмов: снижения сердечно-сосудистых факторов риска, усиления кетогенеза и противовоспалительных путей. [61].

Таким образом, иНГЛТ-2 широко изучаются на предмет эффективности в предотвращении или защите от некоторых неврологических заболеваний. В настоящее время есть основания полагать, что иНГЛТ снижают такие переменные риска инсульта, как гликемия, ИР, уровень триглицеридов и жировая масса, кроме того, оказывают нейропротекторное

действие за счет антиоксидантных, противовоспалительных и антиапоптотических процессов, уменьшает проницаемость гематоэнцефалического барьера и снижает нагрузку на микроглию и влияют на уровни ацетилхолинэстеразы [61]. Как предполагается в большинстве экспериментальных исследований [71], помимо известной решающей роли в лечении пациентов с СД2, использование иНГЛТ-2, по-видимому, потенциально представляет собой действенную стратегию для борьбы с КН, вызванных диабетом.

Заключение

Сахарный диабет 2 типа связан с цереброваскулярными заболеваниями и когнитивными нарушениями, и процессы, лежащие в основе этих изменений, недостаточно изучены. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что КН у людей с СД могут быть результатом сочетания сосудистых и нейродегенеративных повреждений, на которые могут влиять нарушения внутриклеточной передачи сигналов, метаболизма митохондрий, оксидантного стресса и чувствительности рецепторов к инсулину. Было обнаружено, что иНГЛТ-2, обладают потенциальными нейропротекторными свойствами из-за присутствия НГЛТ 1 и 2 в центральной нервной системе. За счет большей представленности НГЛТ-1 в головном мозге и переносе ими 2 ионов натрия, и по результатам метаанализов двойные/неселективные ингибиторы НГЛТ-1/2 вероятно имеют нейропротективный потенциал, что требует дальнейшего изучения. Было показано, что иНГЛТ-2 положительно влияют на когнитивные функции как на животных моделях, так и на людях с диабетом.

Потенциальное нейропротекторное действие иНГЛТ-2 может быть прямым и косвенным: с одной стороны, уменьшение повреждения головного мозга и снижение когнитивных функций за счет улучшения функции митохондрий, синаптической пластичности, изменения активности ацетилхолинэстеразы, торможения накопления бета-амилоида и нейрофибрилярных клубков и регуляция пути mTOR, с другой стороны, снижение сосудистых рисков за счет уменьшения окислительного стресса, воспаления, ИР, пролиферации эндотелиальных клеток.

Только оценка клинической эффективности позволит существенно ответить на вопрос, могут ли препараты, влияющие на передачу НГЛТ-2, эффективно помочь в лечении заболеваний, связанных с поражением вещества головного мозга. Собранные данные представляют собой шаг к пониманию этого многофакторного процесса нейропротекции. Терапия больных СД 2 типа с использованием канаглифлозина может рассматриваться в качестве меры профилактики церебральной сосудистой катастрофы — инсульта.

Литература/References

- Дедов И.И., Шестакова М. В., Викулова О. К., et al. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. Сахарный диабет. 2023;26(2):104–123. <https://doi.org/10.14341/DM13035>
- Dedov I. I., Shestakova M. V., Vikulova O. K., et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. Diabetes mellitus. 2023;26(2):104–123. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM13035>.
- Emerging Risk Factors Collaboration; Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet. 2010 Jun 26;375(9733):2215–22. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9.
- Diabetes care and research in Europe: the Saint Vincent declaration. Diabet Med. 1990 May;7(4):360. PMID: 2140091.
- Tsivgoulis G., Katsanos A. H., Mavridis D., et al. Association of baseline hyperglycemia with outcomes of patients with and without diabetes with acute ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: a propensity score-matched analysis from the SITS-ISTR registry. Diabetes. 2019; 68:1861–1869.
- Танашян М.М., Антонова К. В., Лагода О. В., Шабалина А. А. Решенные и нерешенные вопросы цереброваскулярной патологии при сахарном диабете // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2021. Т. 15. № 3. С. 5–14. doi: 10.54101/ACEN.2021.3.1. Tanashyan M. M., Antonova K. V., Lagoda O. V., Shabalina A. A. Resolved and unresolved issues of cerebrovascular disease in diabetes mellitus // Annals of Clinical and Experimental Neurology. 2021; 15(3): 5–14. doi: 10.54101/ACEN.2021.3.1
- Bonnet F., Scheen A. J. Impact of glucose-lowering therapies on risk of stroke in type 2 diabetes. Diabetes Metab. 2017 Sep;43(4):299–313. doi: 10.1016/j.diabet.2017.04.004. Epub 2017 May 15. PMID: 28522196.
- Gerstein H.C., Hart R., Colhoun H. M., et al. The effect of dulaglutide on stroke: an exploratory analysis of the REWIND trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020 Feb;8(2):106–114. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30423-1.
- Gallo L.A., Wright E. M., Vallon V. Probing SGLT2 as a therapeutic target for diabetes: Basic physiology and consequences. Diabetes Vasc. Dis. Res. 2015; 12:78–89. doi: 10.1177/1479164114561992.
- Kaushal S., Singh H., Thangaraju P., Singh J. Canagliflozin: A Novel SGLT2 Inhibitor for Type 2 Diabetes Mellitus. N. Am. J. Med. Sci. 2014; 6:107–113.
- Al Hamed FA, Elewa H. Potential Therapeutic Effects of Sodium Glucose-linked Cotransporter 2 Inhibitors in Stroke. Clin Ther. 2020 Nov;42(11): e242–e249. doi: 10.1016/j.clinthera.2020.09.008.
- Imprialos K.P., Boutari C., Stavropoulos K., et al. Stroke paradox with SGLT-2 inhibitors: a play of chance or a viscosity-mediated reality? Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 2017;88:249–253.
- Neal B., Perkovic V., Mahaffey K. W., et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2017 Aug 17;377(7):644–657. doi: 10.1056/NEJMoa1611925.
- Zhou Z., Jardine M. J., Li Q., et al.; CRENDENCE Trial Investigators*. Effect of SGLT2 Inhibitors on Stroke and Atrial Fibrillation in Diabetic Kidney Disease: Results From the CRENDENCE Trial and Meta-Analysis. Stroke. 2021 May;52(5):1545–1556. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.031623.
- Sayour A.A., Olah A., Ruppert M., et al., Pharmacological selectivity of SGLT2 inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis, European Heart Journal, 2022; 43 (2), ehac544.2688, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac544.2688>.
- Bartness T.J., Shrestha Y. B., Vaughan C. H., et al. Sensory and sympathetic nervous system control of white adipose tissue lipolysis. Mol Cell Endocrinol. 2010; 318:34–43. doi: 10.1016/j.mce.2009.08.031.
- Cypess A.M., Weiner L. S., Roberts-Toler C, et al. Activation of human brown adipose tissue by a beta 3-adrenergic receptor agonist. Cell Metab. 2015; 21:33–38. doi: 10.1016/j.cmet.2014.12.009.
- Chiba Y, Yamada T, Tsukita S, et al. Dapagliflozin, a sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, acutely reduces energy expenditure in BAT via neural signals in mice. PLoS One. 2016;11: e0150756. doi: 10.1371/journal.pone.0150756.
- Yang X, Liu Q, Li Y, et al. Inhibition of the sodium-glucose co-transporter SGLT2 by canagliflozin ameliorates diet-induced obesity by increasing intra-adipose sympathetic innervation. Br J Pharmacol. 2021;178:1756–1771. doi: 10.1111/bph.15381.
- Dong M., Chen H., Wen S., 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 Feb 14;16:425–435. doi: 10.2147/DMSO.S399367.
- Rieg T., Vallon V. Development of SGLT1 and SGLT2 inhibitors. Diabetologia. 2018; 61:2079–2086. doi: 10.1007/s00125-018-4654-7.
- Wright E.M., Loo D. D., Hirayama B. A. Biology of human sodium glucose transporters. Physiol. Rev. 2011; 91:733–794. doi: 10.1152/physrev.00055.2009.
- Vallon V. The mechanisms and therapeutic potential of SGLT2 inhibitors in diabetes mellitus. Annu. Rev. Med. 2015; 66:255–270. doi: 10.1146/annurev-med-051013-110046.
- Saisho Y. SGLT2 Inhibitors: The Star in the Treatment of Type 2 Diabetes? Diseases. 2020; 8:14. doi: 10.3390/diseases8020014.
- Erdogan M.A., Yusuf D., Christy J., et al. Highly selective SGLT2 inhibitor dapagliflozin reduces seizure activity in pentylenetetrazol-induced murine model of epilepsy. BMC Neurol. 2018; 18:81. doi: 10.1186/s12883-018-1086-4.
- Youssef ME, Yahya G, Popoviciu MS, et al. Unlocking the Full Potential of SGLT2 Inhibitors: Expanding Applications beyond Glycemic Control. Int J Mol Sci. 2023 Mar 23;24(7):6039. doi: 10.3390/ijms24076039.
- Perspective of SGLT2 inhibition in treatment of conditions connected to neuronal loss: focus on Alzheimer's disease and ischemia-related brain injury. Wiciński M, Wódkiewicz E, Górski K, Walczak M, Malinowski B. Pharmaceuticals (Basel) 2020;13:379.
- Gyimesi G., Pujol-Giménez J., Kanai Y., Hediger M. A. Sodium-coupled glucose transport, the SLC5 family, and therapeutically relevant inhibitors: from molecular discovery to clinical application. Pflug. Arch. Eur. J. Physiol. 2020; 472:1177–1206. doi: 10.1007/s00424-020-02433-x.
- Koekkoek L.L., Mul J. D., la Fleur S. E. Glucose-sensing in the reward system Front. Neurosci. 2017;11: 716 doi: 10.3389/fnins.2017.00716.
- Oerter S., Förster C., Bohnert M. Validation of sodium/glucose cotransporter proteins in human brain as a potential marker for temporal narrowing of the trauma formation. Int. J. Legal Med. 2019; 133:1107–1114. doi: 10.1007/s00414-018-1893-6.
- Wiciński M., Wódkiewicz E., Górski K., et al. Perspective of SGLT2 Inhibition in treatment of conditions connected to neuronal loss: focus on Alzheimer's disease and ischemia-related brain injury. Pharmaceuticals, 11 (2020), p. 379, 10.3390/ph13110379.
- Poppe R., Karbach U., Gambaryan S. et al. Expression of the Na⁺-D-glucose cotransporter SGLT1 in neurons. J. Neurochem. 1997; 69:84–94. doi: 10.1046/j.1471-4159.1997.69010084.x.
- Koepsell H. Glucose transporters in brain in health and disease. Pflugers Arch. Eur. J. Physiol. 2020; 472:1299–1343. doi: 10.1007/s00424-020-02441-x.
- Nguyen T., Wen S., Gong M., et al. Dapagliflozin activates neurons in the central nervous system and regulates cardiovascular activity by inhibiting sglt-2 in mice. Diabetes, Metab. Syndr. Obes. Targets Ther. 2020;13:2781–2799. doi: 10.2147/DMSO.S258593.
- Gaur A., Pal G. K., Ananthanarayanan P. H., Pal P. Role of Ventromedial hypothalamus in high fat diet induced obesity in male rats: Association with lipid profile, thyroid profile and insulin resistance. Ann. Neurosci. 2014; 21:104–107. doi: 10.5214/ans.0972.7531.210306.
- Pawlos A, Broncel M, Woźniak E, Gorzelak-Pabiś P. Neuroprotective Effect of SGLT2 Inhibitors. Molecules. 2021 Nov 28;26(23):7213. doi: 10.3390/molecules26237213.
- Ferrari F, Moretti A, Villa RF. Hyperglycemia in acute ischemic stroke: physiopathological and therapeutic complexity. Neural Regen Res. 2022 Feb;17(2):292–299. doi: 10.4103/1673-5374.317959.
- Amin E.F., Rifaai R. A., Abdel-Latif R. G. Empagliflozin attenuates transient cerebral ischemia/reperfusion injury in hyperglycemic rats via repressing oxidative-inflammatory-apoptotic pathway. Fundam Clin Pharmacol. 2020;34:548–558. doi: 10.1111/fcp.12548.
- Ishida N., Saito M., Sato S. et al. SGLT1 participates in the development of vascular cognitive impairment in a mouse model of small vessel disease. Neurosci. Lett. 2020; 727:134929. doi: 10.1016/j.neulet.2020.134929.
- Yamazaki Y., Harada S., Wada T. et al. Sodium influx through cerebral sodium-glucose transporter type 1 exacerbates the development of cerebral ischemic neuronal damage. Eur. J. Pharmacol. 2017 doi: 10.1016/j.ejphar.2017.02.007.
- Sebastiani A., Greve F., Gözl C. et al. RS 1 (Rsc1A1) deficiency limits cerebral SGLT 1 expression and delays brain damage after experimental traumatic brain injury. J. Neurochem. 2018; 147:190–203. doi: 10.1111/jnc.14551.
- Malhotra A., Kudryar S., Gupta A. et al. Sodium glucose co-transporter inhibitors – A new class of old drugs. Int. J. Appl. Basic Med. Res. 2015; 5:161. doi: 10.4103/2229-516X.165363.
- Rizzo MR, Di Meo I, Polito R, et al. Cognitive impairment and type 2 diabetes mellitus: Focus of SGLT2 inhibitors treatment. Pharmacol Res. 2022 Feb; 176:106062. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106062.
- Spinelli M., Fusco S., Grassi C. Brain insulin resistance and hippocampal plasticity: mechanisms and biomarkers of cognitive decline. Front. Neurosci. 2019; 31:788. doi: 10.3389/fnins.2019.00788.
- Tang H, Shao H, Shaaban CE et al. Newer glucose-lowering drugs and risk of dementia: A systematic review and meta-analysis of observational studies. J Am Geriatr Soc. 2023 Jul;71(7):2096–2106. doi: 10.1111/jgs.18306.
- Tahara A., Takasu T., Yokono M. et al. Characterization and comparison of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in pharmacokinetics, pharmacodynamics, and pharmacologic effects. J. Pharmacol. Sci. 2016; 130:159–169. doi: 10.1016/j.jpshs.2016.02.003.
- Sim A.Y., Barua S., Kim J. Y. et al. Role of DPP-4 and SGLT2 Inhibitors Connected to Alzheimer Disease in Type 2 Diabetes Mellitus. Front. Neurosci. 2021; 15:708547. doi: 10.3389/fnins.2021.708547.
- Sripetchwandee J., Chattipakorn N., Chattipakorn S. C. Links between obesity-induced brain insulin resistance, brain mitochondrial dysfunction, and dementia. Front. Endocrinol. 2018; 9:496. doi: 10.3389/fendo.2018.00496.
- Sa-Nguanmoo P, Tanajak P, Kerdphoo S et al. 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 Oct 15;333:43–50. doi: 10.1016/j.taap.2017.08.005.
- Sharma VK, Singh TG. Insulin resistance and bioenergetic manifestations: Targets and approaches in Alzheimer's disease. Life Sci. 2020; 262:118401. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118401.
- Mueed, Tandon, P., Maurya, S. K. et al. (2018). Tau and mTOR: the hotspots for multifarious diseases in Alzheimer's development. Front. Neurosci. 12:1017. doi: 10.3389/fnins.2018.01017.
- Bockaert J, Marin P. mTOR in Brain Physiology and Pathologies. Physiol Rev. 2015 Oct;95(4):1157–87. doi: 10.1152/physrev.00038.2014.
- Esterline R., Oscarsson, J., and Burns, J. (2020). A role for sodium glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2is) in the treatment of Alzheimer's disease? Int. Rev. Neurobiol. 155, 113–140. doi: 10.1016/bs.irn.2020.03.018.
- Kim, J. H., Lee, M., Kim, S. H., et al. (2019). Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors regulate ketone body metabolism via inter-organ crosstalk. Diabetes Obes. Metab. 21, 801–811. doi: 10.1111/dom.13577.

54. Kim SR, Lee SG, Kim SH et al. SGLT2 inhibition modulates NLRP3 inflammasome activity via ketones and insulin in diabetes with cardiovascular disease. *Nat Commun.* 2020 May 1;11(1):2127. doi: 10.1038/s41467-020-15983-6.
55. Stanciu GD, Rusu RN, Bild V et al. Systemic Actions of SGLT2 Inhibition on Chronic mTOR Activation as a Shared Pathogenic Mechanism between Alzheimer's Disease and Diabetes. *Biomedicines.* 2021 May 19;9(5):576. doi: 10.3390/biomedicines9050576.
56. Arafa N.M.S., Ali E. H.A., Hassan M. K. 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.
57. Rizvi S., Shakil S., Biswas D. et al. Invokana (Canagliflozin) as a Dual Inhibitor of Acetylcholinesterase and Sodium Glucose Co-Transporter 2: Advancement in Alzheimer's Disease- Diabetes Type 2 Linkage via an Enzoinformatics Study. *CNS Neurol. Disord. – Drug Targets.* 2014; 13:447–451. doi: 10.2174/18715273113126660160.
58. Chiba Y, Sugiyama Y, Nishi N. et al. Sodium/glucose cotransporter 2 is expressed in choroid plexus epithelial cells and ependymal cells in human and mouse brains. *Neuropathology.* 2020; 40:482–491. doi: 10.1111/neup.12665.
59. Pearson A., Ajoy R., Crynen G. et al. Molecular abnormalities in autopsied brain tissue from the inferior horn of the lateral ventricles of nonagenarians and Alzheimer disease patients. *BMC Neurol.* 2020; 20:1–20. doi: 10.1186/s12883-020-01849-3.
60. Ahmed S., El-Sayed M. M., Kandeil M. A., Khalaf M. M. Empagliflozin attenuates neurodegeneration through antioxidant, anti-inflammatory, and modulation of α -synuclein and Parkin levels in rotenone-induced Parkinson's disease in rats. *Saudi Pharm. J.* 2022; 30:863–873. doi: 10.1016/j.jsps.2022.03.005.
61. Tharmaraja T., Ho J. S., Sia C.-H., et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and neurological disorders: A scoping review. *Ther. Adv. Chronic Dis.* 2022;13:20406223221086996. doi: 10.1177/20406223221086996.
62. Arab H.H., Safar M. M., Shahin N. N. Targeting ROS-Dependent AKT/GSK-3 β /NF- κ B and DJ-1/Nrf2 Pathways by Dapagliflozin Attenuates Neuronal Injury and Motor Dysfunction in Rotenone-Induced Parkinson's Disease Rat Model. *ACS Chem. Neurosci.* 2021; 12:689–703. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00722.
63. Jiang T., Gao L., Guo J. et al. Suppressing inflammation by inhibiting the NF- κ B pathway contributes to the neuroprotective effect of angiotensin-(1–7) in rats with permanent cerebral ischaemia. *Br. J. Pharmacol.* 2012; 167:1520–1532. doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.02105.x.
64. Kusinski C.M., Bickel P. E., Scherer P. E. Targeting adipose tissue in the treatment of obesity-associated diabetes. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2016; 15:639–660. doi: 10.1038/nrd.2016.75.
65. Nikolajević Starčević J., Janić M., Šabović M. Molecular mechanisms responsible for diastolic dysfunction in diabetes mellitus patients. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20:1197. doi: 10.3390/ijms20051197.
66. Heerspink H.J., Perco P., Mulder S. et al. Canagliflozin reduces inflammation and fibrosis biomarkers: A potential mechanism of action for beneficial effects of SGLT2 inhibitors in diabetic kidney disease. *Diabetologia.* 2019; 62:1154–1166. doi: 10.1007/s00125-019-4859-4.
67. Nasiri-Ansari N., Dimitriadis GK, Agrogiannis G, et al. Canagliflozin attenuates the progression of atherosclerosis and inflammation process in APOE knockout mice. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):106. doi: 10.1186/s12933-018-0749-1.
68. Behnammanesh G, Durante ZE, Peyton KJ, Martinez-Lemus LA, Brown SM, Bender SB, Durante W. Canagliflozin Inhibits Human Endothelial Cell Proliferation and Tube Formation. *Front Pharmacol.* 2019 Apr 16;10:362. doi: 10.3389/fphar.2019.00362.
69. Kasichayanula S., Chang M., Hasegawa M. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dapagliflozin, a novel selective inhibitor of sodium-glucose co-transporter type 2, in Japanese subjects without and with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes. Metab.* 2011; 13:357–365. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01359.x.
70. Brand T., Macha S., Mattheus M. et al. Pharmacokinetics of Empagliflozin, a Sodium Glucose Cotransporter-2 (SGLT-2) Inhibitor, Coadministered with Sitagliptin in Healthy Volunteers. *Adv. Ther.* 2012;29:889–899. doi: 10.1007/s12325-012-0055-3.
71. A. Mascolo, C. Scavone, L. Scisciola et al. SGLT-2 inhibitors reduce the risk of cerebrovascular/cardiovascular outcomes and mortality: a systematic review and meta-analysis of retrospective cohort studies. *Pharmacol. Res.*, 172 (2021), Article 105836, 10.1016/j.phrs.2021.105836.

Отношения и деятельность: нет.

*Антонова К. В. — д.м.н., врач-эндокринолог, ведущий научный сотрудник 1-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2373-2231>,

Ташанян М. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зам. директора по научной работе, руководитель 1-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>,

Лагода О. В. — к.м.н., врач-невролог высшей категории, старший научный сотрудник 1-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7562-4991>,

Шишкина Т. С. — ординатор ФГБНУ НЦН. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-1934-9902>,

Ловчев И. М. — ординатор ФГБНУ НЦН. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3282-2116>.

*Автор, ответственный за переписку: kseniya.antonova@mail.ru

Рукопись получена 12.10.2023 Рецензия получена 26.10.2023 Принята к публикации 17.11.2023

Relationships and Activities: none.

Antonova K.V. — Dr. Sc. (Med.), leading researcher of the 1st neurological department, Research Center of Neurology; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2373-2231>, e-mail kseniya.antonova@mail.ru,

Tashanyan M. M. — Dr. Sc. (Med.), corresponding member RAS, deputy Director for Research, Head of the 1st Neurological Department, Research Center of Neurology; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>,

Lagoda O.V. — C. Sc. (Med.), neurologist of the highest category, senior researcher of the 1st neurological department, Research Center of Neurology; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7562-4991>,

Shishkina T.S. — resident, Research Center of Neurology, ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-1934-9902>,

Lovchev I.M. — resident, Research Center of Neurology, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3282-2116>.

*Corresponding author: kseniya.antonova@mail.ru

Received: 12.10.2023 Revision Received: 26.10.2023 Accepted: 17.11.2023