

Нейропротективный потенциал высокоселективного ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа эмпаглифлозина при хронической недостаточности мозгового кровообращения

О.С. Фукс¹, А.В. Симаненкова^{1,2}, Н.В. Тимкина^{1,2}, П.А. Тихомирова², А.З. Гагиев², Т.Л. Каронова^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Обоснование. Хроническая недостаточность мозгового кровообращения при сахарном диабете (СД) 2-го типа (СД 2) встречается с высокой частотой и приводит к инвалидизации больных. Своевременная диагностика данного расстройства затруднена. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа относятся к приоритетным сахароснижающим препаратам в связи с доказанным кардиопротективным эффектом, однако их влияние на центральную нервную систему изучено недостаточно.

Цель. Изучить влияние терапии эмпаглифлозином на клинико-лабораторные параметры повреждения головного мозга у больных СД 2.

Материалы и методы. В исследование включены пациенты с СД 2 на терапии метформин (n=52). Пациенты с целевым уровнем гликированного гемоглобина составили группу «МЕТ» (n=18), при нецелевом уровне гликированного гемоглобина к терапии добавляли эмпаглифлозин на 6 мес (группа «МЕТ+ЭМПА»; n=19). Также создана группа здорового контроля (n=15). Исследовались когнитивный статус и концентрация легких цепей нейрофиламента.

Результаты. У пациентов группы «МЕТ», несмотря на целевой уровень гликированного гемоглобина, наблюдался когнитивный дефицит по данным Монреальской шкалы когнитивной оценки – 25,0 (21,0; 27,0) балла при норме 26 баллов и более. Терапия эмпаглифлозином привела к нормализации когнитивного статуса через 6 мес – 26,5 (24,0; 27,0) балла. Исходно у всех пациентов имелось повышение уровня легких цепей нейрофиламента: 4,50 (3,31; 5,56) нг/мл – в группе «МЕТ», 5,25 (3,75; 6,25) нг/мл – в группе «МЕТ+ЭМПА» при 3,50 (2,25; 3,50) нг/мл – в группе «Контроль». Терапия эмпаглифлозином привела к снижению данного показателя через 3 мес – 3,80 (3,25; 3,87) нг/мл – и поддержанию данного уровня через 6 мес.

Заключение. СД 2 сопровождается патологическими изменениями со стороны центральной нервной системы даже при удовлетворительном контроле гликемии. Терапия эмпаглифлозином вызывает улучшение когнитивного статуса и снижение уровня легких цепей нейрофиламента, оказывая нейропротективный эффект.

Ключевые слова: сахарный диабет, хроническая недостаточность мозгового кровообращения, нейропротекция, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, эмпаглифлозин

Для цитирования: Фукс О.С., Симаненкова А.В., Тимкина Н.В., Тихомирова П.А., Гагиев А.З., Каронова Т.Л. Нейропротективный потенциал высокоселективного ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа эмпаглифлозина при хронической недостаточности мозгового кровообращения. Consilium Medicum. 2023;25(4):247–252. DOI: 10.26442/20751753.2023.4.202277

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Введение

Число больных сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) в мире продолжает неуклонно расти. Острые и хронические осложнения данного заболевания являются ключевой проблемой, обуславливая высокую смертность и инвалидиза-

цию больных. В структуре причин смерти сердечно-сосудистые осложнения занимают лидирующие позиции, составляя более 50% общего числа смертей больных СД 2. Примечательно, что в последние годы частота гибели пациентов от инфаркта миокарда несколько снизилась, усту-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Симаненкова Анна Владимировна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. научно-исследовательской лаб. клинической эндокринологии Института эндокринологии, ассистент каф. факультетской терапии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», ассистент каф. терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: annasimanenkova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3300-1280

Фукс Оксана Станиславовна – лаборант-исследователь научно-исследовательской лаб. новой коронавирусной инфекции и постковидного синдрома Научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины», врач-эндокринолог консультативно-диагностического отделения для женщин Консультативно-диагностического центра ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». ORCID: 0000-0003-0112-5027

Тимкина Наталья Владимировна – мл. науч. сотр. научно-исследовательской лаб. клинической эндокринологии Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», аспирант каф. терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0001-9836-5427

Тихомирова Полина Александровна – студент лечебного фак-та ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0002-4113-1459

[✉]**Anna V. Simanenkova** – Cand. Sci. (Med.), Almazov National Medical Research Centre, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: annasimanenkova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3300-1280

Oksana S. Fuks – Research Laboratory Assistant, Almazov National Medical Research Centre. ORCID: 0000-0003-0112-5027

Natalya V. Timkina – Graduate Student, Almazov National Medical Research Centre, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. ORCID: 0000-0001-9836-5427

Polina A. Tikhomirova – Student, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. ORCID: 0000-0002-4113-1459

Highly selective sodium glucose cotransporter type 2 inhibitor empagliflozin neuroprotective potential in chronic brain dyscirculation

Oksana S. Fuks¹, Anna V. Simanenkov^{1,2}, Natalya V. Timkina^{1,2}, Polina A. Tikhomirova², Aleksandr Z. Gagiev², Tatiana L. Karonova^{1,2}

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Background. Chronic brain dyscirculation occurs in type 2 diabetes mellitus (DM2) with a high frequency and leads to patients' disability. The early diagnosis of this disorder is difficult. Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors are among the priority antidiabetic drugs due to their pronounced cardioprotective effect, but their effect on the central nervous system has not been studied enough.

Aim. To study empagliflozin effect on clinical and laboratory parameters of brain damage in patients with DM2.

Materials and methods. The study included patients with DM2 on metformin therapy (n=52). Patients with target glycated hemoglobin level formed the "MET" group (n=18), in those with non-target glycated hemoglobin level empagliflozin was added for 6 months (group "MET+EMPA"; n=19). A healthy control group was also created (n=15). The cognitive status and concentration of neurofilament light chains were studied.

Results. In patients of the "MET" group, despite the target level of glycated hemoglobin, there was a cognitive deficit, according to the Montreal Cognitive Assessment: 25.0 (21.0; 27.0) points with a norm of 26 points or more. Therapy with empagliflozin led to the normalization of cognitive status after 6 months: 26.5 (24.0; 27.0) points. Initially, all patients had an increased neurofilament light chains level: 4.50 (3.31; 5.56) ng/ml in the "MET" group, 5.25 (3.75; 6.25) ng/ml in the "MET+EMPA" comparing with 3.50 (2.25; 3.50) ng/ml in the "Control" group. Empagliflozin therapy led to a decrease in this parameter after 3 months: 3.80 (3.25; 3.87) ng/ml – and maintenance of this level after 6 months.

Conclusion. DM2 is accompanied by pathological changes in the central nervous system even under satisfactory glycemic control. Empagliflozin therapy causes an improvement in cognitive status and a decrease in the level of neurofilament light chains.

Keywords: diabetes mellitus, chronic brain dyscirculation, neuroprotection, sodium glucose cotransporter type 2 inhibitors, empagliflozin

For citation: Fuks OS, Simanenkov AV, Timkina NV, Tikhomirova PA, Gagiev AZ, Karonova TL. Highly selective sodium glucose cotransporter type 2 inhibitor empagliflozin neuroprotective potential in chronic brain dyscirculation. *Consilium Medicum*. 2023;25(4):247–252. DOI: 10.26442/20751753.2023.4.202277

пив позиции острому нарушению мозгового кровообращения (ОНМК) [1]. Риск развития инсульта у пациентов с СД 2 в среднем на 76% выше, чем у лиц без СД, а риск ишемического инсульта выше при СД в 2,27 раза [2]. Отдельную проблему составляет хроническая недостаточность мозгового кровообращения (ХНМК). Данное расстройство встречается при СД с высокой частотой, в то же время его значимость недооценена. ХНМК сопровождается развитием церебральной атрофии, уменьшением объема серого вещества, расширением желудочков и субарахноидального пространства, формированием билатеральных участков лейкоареоза («свечения перивентрикулярного пространства»). Кроме того, при ХНМК в белом веществе и подкорковых структурах формируются мелкоочаговые лакунарные инфаркты, или «немые» инфаркты мозга [3]. Их образование не сопровождается очаговой неврологической симптоматикой, как при манифестном инсульте, однако приводит к когнитивному снижению, ухудшению качества и продолжительности жизни.

Как отечественные [4], так и зарубежные [5] руководства по лечению больных СД 2 в последние годы отказались от исключительно глюкоцентрической парадигмы, ставя во главу угла прежде всего плейотропный потенциал сахароснижающих препаратов. Так, способность лекарственных средств снижать риск общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых причин, риск развития инфар-

кта миокарда, уменьшать проявления сердечной недостаточности, а также предотвращать прогрессирование хронической болезни почек следует учитывать при выборе оптимальной сахароснижающей терапии. Наиболее выраженным и комплексным кардио- и нефропротективным плейотропным эффектом обладают ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 [6]. В то же время влияние современных сахароснижающих препаратов на риск развития инсульта и особенно на развитие и течение ХНМК изучено недостаточно. На настоящий момент по результатам проведенных крупных международных рандомизированных клинических исследований (РКИ) только 2 препарата обладают доказанной способностью снижать риск развития инсульта – это длительно действующие инъекционные агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 дулаглутид и семаглутид [7]. РКИ не выявили у класса иНГЛТ-2 в целом способности уменьшать частоту ОНМК. В то же время появляются отдельные сведения о возможности иНГЛТ-2, прежде всего эмпаглифлозина (ЭМПА) и дапаглифлозина, положительно влиять на риск развития и прогрессирования фибрилляции предсердий [8], что представляется чрезвычайно актуальным в связи с высокой частотой данного нарушения ритма у больных СД 2. Посредством влияния на развитие и течение фибрилляции предсердий иНГЛТ-2 могут быть

Гегиев Александр Зурабович – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0002-5052-5337

Каронова Татьяна Леонидовна – д-р мед. наук, зав. научно-исследовательской лаб. новой коронавирусной инфекции и постковидного синдрома Научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины», гл. науч. сотр. научно-исследовательской лаб. клинической эндокринологии Института эндокринологии, проф. каф. эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», проф. каф. терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0002-1547-0123

Aleksandr Z. Gagiev – Student, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. ORCID: 0000-0002-5052-5337

Tatiana L. Karonova – D. Sci. (Med.), Almazov National Medical Research Centre, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. ORCID: 0000-0002-1547-0123

Таблица 1. Исходные клиничко-anamnestические характеристики пациентов

	Контроль (n=15)	МЕТ (n=18)	МЕТ+ЭМПА (n=19)
Возраст, лет, Me (25; 75%)	52,0 (47,0; 61,0)	63,0 (54,5; 67,5)	65,0 (58,25; 69,75)*
Анамнез СД, лет, Me (25%; 75%)	0	3,0 (1,0; 11,0)	5,0 (1,5; 9,75)
Наличие ГБ, абс. (%)	0 (0)	15 (83,3)	13 (68,4)
Наличие ИБС, абс. (%)	0 (0)	1 (5,5)	2 (10,5)
Наличие полинейропатии, абс. (%)	0 (0)	7 (38,9)	11 (57,9)
Наличие ретинопатии, абс. (%)	0 (0)	2 (11,1)	3 (15,8)
Наличие нефропатии, абс. (%)	0 (0)	0 (0)	1 (5,3)
Курение, абс. (%)	3 (20)	2 (11,1)	0 (0)
Отягощенная наследственность по СД, абс. (%)	4 (26,7)	6 (33,3)	6 (31,6)
Отягощенная наследственность по ССЗ, абс. (%)	10 (66,7)	7 (38,9)	4 (21,1)

Примечание. ГБ – гипертоническая болезнь, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; здесь и далее в табл. 2, на рис. 1: * $p < 0,05$ по сравнению с группой «Контроль».

эффективны и в плане снижения риска кардиоэмболического инсульта [9]. Полученные сведения требуют дальнейшего подтверждения. Возможность современных сахароснижающих препаратов, в том числе иНГЛТ-2, влиять на течение ХНМК, сопровождающего СД 2, изучена еще менее глубоко.

Цель работы – исследование влияния терапии иНГЛТ-2 ЭМПА на клиничко-лабораторные параметры повреждения центральной нервной системы (ЦНС) у больных СД 2.

Материалы и методы

В исследование включены мужчины и женщины в возрасте от 40 до 75 лет с СД 2 на монотерапии метформином – МЕТ (n=52). Пациенты с целевым уровнем гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) в соответствии с «Алгоритмами специализированной медицинской помощи больным СД» [4] включены в группу «МЕТ» (n=18). У пациентов с уровнем HbA_{1c}, превышающим целевой не более чем на 2,5%, терапия усилена иНГЛТ-2 ЭМПА (группа «МЕТ+ЭМПА»; n=17). Также создана группа здорового контроля («Контроль»; n=15) без СД, гипертонической болезни и других сопутствующих патологий, соответствующая критериям включения по возрасту.

Основные критерии невключения:

- получение какой-либо другой сахароснижающей терапии помимо МЕТ;
- хроническая сердечная недостаточность III и IV функционального класса;
- хроническая болезнь почек С4 и С5 (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м² по СКД-ЕРІ);
- уровень аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы в крови в 3 раза и более выше верхней границы нормы; уровень билирубина в 2 раза и бо-

лее выше верхней границы нормы; явления печеночно-клеточной недостаточности;

- злокачественные новообразования;
- воспалительные заболевания кишечника и другие заболевания, сопровождающиеся мальабсорбцией и/или требующие специфической терапии;
- постоянный прием глюкокортикостероидов по любой причине;
- беременность и период грудного вскармливания;
- прием наркотических средств, злоупотребление алкоголем.

В группе «МЕТ» однократно, а в группе «МЕТ+ЭМПА» исходно, через 3 и 6 мес выполнялись следующие исследования:

1. Общеклиническое обследование, включая сбор анамнеза, физикальный осмотр с оценкой антропометрических данных и неврологический осмотр.
2. Уровень HbA_{1c}.
3. Анализ крови на маркер нейронального повреждения – легкие цепи нейрофиламента (ЛЦН).
4. Оценка когнитивного статуса с применением валидированной шкалы – Монреальской шкалы когнитивной оценки (МОСА).

В группе «Контроль» однократно производились общеклиническое обследование и определение уровня ЛЦН, так как для данного показателя не существует общепринятого единого референсного интервала.

Инициальная доза ЭМПА составляла 10 мг. При недостижении в группе «МЕТ+ЭМПА» целевого уровня HbA_{1c} через 3 мес доза ЭМПА увеличена до 25 мг. При недостижении через 6 мес целевого показателя HbA_{1c} или снижении уровня HbA_{1c} менее чем на 1,0% за 6 мес терапия интенсифицировалась с применением препаратов других классов.

Соблюдение этических норм

Всем пациентам разъяснялись суть проводимого исследования, возможные риски и производилось подписание информированного согласия. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» от 04.07.2022 (протокол №07-22-01С) и этическим комитетом ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» от 22.11.2022 (протокол №11/2021).

Статистический анализ

Статистическая обработка данных производилась при помощи программного пакета IBM SPSS Statistics-22 (IBM, США) и Statistica 10 (Statsoft, США). Статистический анализ проведен при помощи непараметрических методов. Значимость различий между группами оценивалась с помощью непараметрического критерия Краскела–Уоллеса и Манна–Уитни для независимых выборок с применением непараметрического дисперсионного анализа (апостериорное попарное сравнение групп при помощи критерия Данна). Значимость различий внутри одной группы оценивалась с помощью непараметрических критериев Фридмана и Вилкоксона для зависимых переменных с введением поправки Бонферрони с false discovery rate. Все показатели представлены в виде медианы (25; 75%). Значения p меньше 0,05 рассматривались как значимые.

Результаты

В исследование включены 52 пациента с СД 2. Исходные характеристики больных групп «Контроль», «МЕТ» и «МЕТ+ЭМПА» представлены в табл. 1.

Медиана возраста пациентов в группе «МЕТ» составила 63 года, при этом 11 (61,1%) человек относились к пожилому возрасту в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения, в группе «МЕТ+ЭМПА» медиана возраста составила 65 лет, также 11 (57,9%) человек относились к пожилому возрасту, в связи с чем целевым для них являлся уровень HbA_{1c} < 7,5%.

Таблица 2. Показатели HbA_{1c} и массы тела в группах «МЕТ» и «МЕТ+ЭМПА»

	Контроль	МЕТ	МЕТ+ЭМПА		
			исходно	3 мес	6 мес
HbA _{1c} , %	–	6,4 (6,1; 6,6)	8,5 (7,6; 9,1)*	7,2 (7,0; 8,4)*#	7,5 (6,7; 7,8)*
Масса тела, кг	75,5 (60,5; 85,0)	91,0 (78,5; 99,0)*	93,0 (83,0; 108,0)*	84,5 (83,3; 84,5)*##	84,5 (83,0; 83,5)*#

Здесь и далее на рис. 1, 2: * $p < 0,05$ по сравнению с группой «МЕТ», # $p < 0,05$ по сравнению с предыдущим измерением.

Исходно пациенты группы «МЕТ» имели целевые показатели HbA_{1c} в соответствии с дизайном исследования, в то время как в группе «МЕТ+ЭМПА» уровень HbA_{1c} превышал целевой: 8,5 (7,6; 9,1) % (табл. 2). Добавление к терапии ЭМПА уже через 3 мес в целом привело к достижению целевых показателей гликемии, которые сохранялись и через 6 мес терапии. При этом через 3 мес приема ЭМПА в дозе 10 мг 13 пациентов демонстрировали нормализацию уровня HbA_{1c}, а у 6 пациентов потребовалось увеличение дозы ЭМПА до 25 мг.

Изначально пациенты как группы «МЕТ», так и группы «МЕТ+ЭМПА» имели большую массу тела, чем здоровые добровольцы группы «Контроль». Добавление к терапии ЭМПА привело к снижению массы тела через 3 мес и удержанию ее через 6 мес лечения. Масса тела пациентов на комбинированной терапии МЕТ+ЭМПА оказалась достоверно меньше таковой у пациентов на монотерапии МЕТ (см. табл. 2).

Исходный уровень маркера нейронального повреждения ЛЦН оказался достоверно выше у пациентов с СД 2 (группы «МЕТ» и «МЕТ+ЭМПА»), чем у здоровых добровольцев (группа «Контроль»). Различия в исходном уровне ЛЦН между группами «МЕТ» и «МЕТ+ЭМПА» не выявлены. Комбинированная терапия МЕТ и ЭМПА привела к достоверному снижению концентрации ЛЦН уже через 3 мес лечения и поддержанию данного показателя на уровне, не отличном от такового в группе «Контроль» (рис. 1).

Пациенты как группы «МЕТ», так и группы «МЕТ+ЭМПА» исходно демонстрировали снижение когнитивных функций при оценке при помощи шкалы МОСА (рис. 2). Добавление к терапии ЭМПА привело к нормализации когнитивного статуса через 6 мес.

Важно отметить, что результаты корреляционного анализа не выявили взаимосвязи между выраженностью когнитивного дефицита и концентрацией ЛЦН, с одной стороны, и уровнем HbA_{1c}, массой тела, длительностью СД – с другой. В то же время нами обнаружена отрицательная корреляционная связь между концентрацией ЛЦН и показателями когнитивного статуса, выраженными в баллах по шкале МОСА ($r = -0,512$; $p = 0,005$).

Обсуждение

Полученные нами результаты подтвердили, что СД 2 сопровождается биохимическими и функциональными изменениями в ЦНС. Так, мы показали, что пациенты с СД 2 имеют нарушение когнитивной функции даже в отсутствие манифестных инсультов. Важно отметить, что изменения когнитивного статуса обнаружены даже у тех больных, которые имели удовлетворительный контроль гликемии на монотерапии МЕТ, и не коррелировали напрямую с длительностью анамнеза СД. Механизмы, посредством которых СД 2 индуцирует нарушение функционирования ЦНС, многообразны и сводятся к измененному нейрогенезу, развитию асептического воспаления, нарушению целостности гематоэнцефалического барьера и многим другим. Процессы нейрогенеза в лимбической системе

Рис. 1. Уровень ЛЦН в группах «МЕТ» и «МЕТ+ЭМПА».

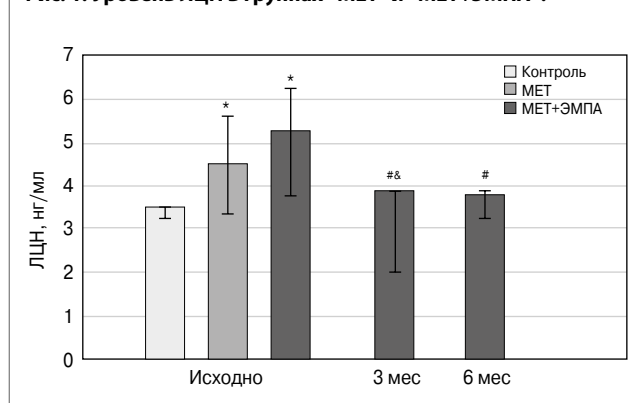
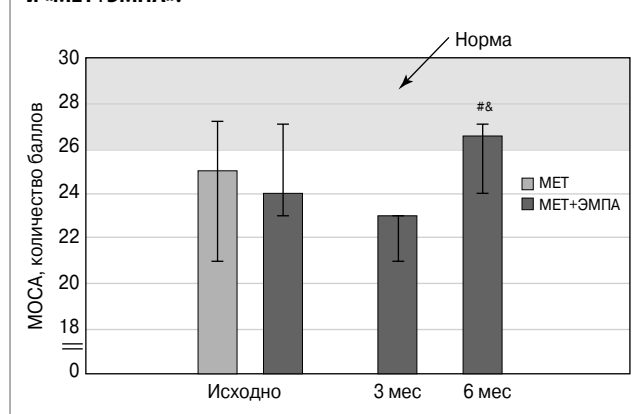


Рис. 2. Показатели когнитивного статуса в группах «МЕТ» и «МЕТ+ЭМПА».



играют важную роль в процессах обучения и запоминания [10]. Нейрогенез замедляется с возрастом, но СД 2 является самостоятельным и независимым фактором риска прогрессирования указанных нарушений, вызывая усиление формирования несовершенных нейронных сетей [11]. Еще одним механизмом, обуславливающим повреждение ЦНС даже в условиях удовлетворительного контроля гликемии, может быть инсулинорезистентность, являющаяся одним из ключевых звеньев патогенеза СД 2. Несмотря на то, что головной мозг принято относить к инсулинонезависимым органам, инсулин выступает в ЦНС в качестве нейротрофического фактора, регулирует экспрессию ацетилхолин-трансферазы, участвующей в синтезе нейромедиатора ацетилхолина, в связи с чем условия относительной инсулиновой недостаточности и нарушенного инсулинового сигналинга могут иметь негативные последствия в отношении когнитивной функции [12].

В нашем исследовании мы также показали, что СД 2 даже в условиях удовлетворительного контроля гликемии приводит к повышению уровня маркера нейронального повреждения ЛЦН. Этот маркер специфичен для поражения нервной ткани различной природы: ишемического инсульта, субарахноидального кровоизлияния, нейродегенеративных процессов. Появляются также единичные данные о повышении уровня ЛЦН у пациентов с СД 2, преимущественно в качестве маркера диабетической нейропатии [13]. В то же время в 2023 г. S. Ciardullo и соавт. показали, что СД 2 самостоятельно вне связи с выраженностью нейропатии ассоциирован с повышением данного нейромаркера и что последнее коррелирует с тяжестью когнитивной дисфункции [14]. Эта гипотеза подтверждена и в ходе нашего исследования. Мы показали, что уровень ЛЦН повышен у больных СД 2 вне зависимости от уровня гликемии, длительности анамнеза СД и других клинико-anamnestических параметров и что

его концентрация отрицательно коррелирует с выраженностью когнитивного дефицита.

Кроме того, мы показали, что биохимические и функциональные изменения в ЦНС, обусловленные СД 2, могут быть нивелированы применением сахароснижающих препаратов с дополнительными защитными свойствами в отношении ЦНС. Предметом нашего изучения стали иНГЛТ-2 в силу их доказанных кардиопротективных свойств, а также широкой экспрессии специфических натрий-глюкозных котранспортеров в ткани головного мозга и в эндотелии сосудов. Функция данных переносчиков в ЦНС остается предметом дискуссий, однако необходимо отметить, что зоны, в которых обнаруживаются натрий-глюкозные котранспортеры, ответственны за регуляцию потребления пищи, энергетический обмен, процесс обучения, а также за центральную регуляцию сердечно-сосудистой деятельности [15]. Сведения о потенциальном защитном эффекте данного класса препаратов в условиях ОНМК немногочисленны и сводятся, как указывалось выше, к возможности уменьшения риска кардиоэмболического инсульта, а также геморрагического инсульта, что показано только для одного представителя класса, низкоселективного канаглифлозина [16]. Сведения о нейротропном действии этого класса препаратов при СД 2 в отсутствие ОНМК практически не представлены. Мы показали, что добавление ЭМПА к терапии МЕТ у пациентов с СД 2 и неудовлетворительным контролем гликемии приводит к улучшению когнитивного статуса, что ассоциировано со снижением концентрации ЛЦН. Мы полагаем, что данный эффект ЭМПА является плейотропным, не обусловленным его положительным влиянием на гликемический профиль, так как и биохимические, и функциональные показатели в группе комбинированной терапии МЕТ и ЭМПА оказались достоверно лучше, чем в группе монотерапии МЕТ, несмотря на достижение целевых показателей углеводного обмена в обеих группах.

В литературе описаны потенциальные механизмы влияния иНГЛТ-2 на головной мозг. Показано, что иНГЛТ-2 усиливают экспрессию мозгового нейротрофического фактора в ткани головного мозга, который ответственен за нейропластичность и выживаемость нейронов и снижается при СД 2 [17, 18]. Кроме того, высокоселективные иНГЛТ-2, в частности ЭМПА, уменьшают патологическую гиперактивацию системы mTOR. Хроническая активация данной системы имеет место в условиях повышенного анаболизма, в частности при ожирении и СД [19]. Непрерывная активация mTOR вызывает дисфункцию эндотелия, что является одним из ключевых факторов в развитии атеросклероза, а также способствует нарушению гематоэнцефалического барьера и вызывает в головном мозге нейродегенеративные процессы, сходные с таковыми при болезни Альцгеймера. Уменьшение гиперактивации mTOR нивелирует указанные выше патологические изменения, уменьшает выраженность эндотелиальной дисфункции и воспаления [20].

Заключение

Таким образом, мы показали, что СД 2 сопровождается биохимическими и функциональными изменениями со стороны ЦНС даже в отсутствие манифестных инсультов и данные изменения развиваются в том числе при удовлетворительном контроле гликемии. Когнитивный дефицит, определенный с помощью шкалы МОСА, ассоциируется с повышенным уровнем биохимического маркера нейронального повреждения ЛЦН. Высокоселективный иНГЛТ-2 ЭМПА обладает нейропротективным эффектом при СД 2, который проявляется улучшением когнитивного статуса и снижением уровня ЛЦН.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного задания №122041900088-1 «Персонализированный подход в выборе сахароснижающей терапии у больных СД 2 типа, основанный на нейропротективных и остеопротективных свойствах препаратов».

Funding source. The study was performed as part of the State Assignment No. 122041900088-1, "A personalized choice of hypoglycemic therapy in patients with type 2 diabetes, based on the neuroprotective and osteoprotective properties of drugs".

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» от 04.07.2022 (протокол №07-22-01С), ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» от 22.11.2022 (протокол №11/2021). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Almazov National Medical Research Centre (protocol №07-22-01С dated 04.07.2022), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (protocol №11/2021 dated 22.11.2022). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Литература/References

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет*. 2021;24(3):204-21 [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes mellitus*. 2021;24(3):204-21 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12759
2. Mosenzon O, Cheng AY, Rabinstein AA, et al. Diabetes and Stroke: What Are the Connections? *J Stroke*. 2023;25(1):26-38. DOI:10.5853/jos.2022.02306
3. Roy B, Ehlert L, Mullur R, et al. Regional Brain Gray Matter Changes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Sci Rep*. 2020;10(1):9925. DOI:10.1186/s12967-021-03092-x
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: Клинические рекомендации. Вып. 11. *Сахарный диабет*. 2023;26(25):1-231 [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. 11th edition. *Diabetes mellitus*. 2023;26(25):1-231 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM13042
5. American Diabetes Association; Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl. 1):S1-2. DOI:10.2337/dc22-Sint
6. Giugliano D, Scappaticcio L, Longo M, et al. GLP-1 receptor agonists vs. SGLT-2 inhibitors: the gap seems to be leveling off. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):205. DOI:10.1186/s12933-021-01400-9
7. Bellastella G, Maiorino MI, Longo M, et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Prevention of Stroke Systematic Review of Cardiovascular Outcome Trials With Meta-Analysis. *Stroke*. 2020;51(2):666-9. DOI:10.1161/STROKEAHA.119.027557
8. Pandey AK, Okaj I, Kaur H, et al. Sodium-Glucose Co-Transporter Inhibitors and Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(17):e022222. DOI:10.1161/JAHA.121.022222

9. Li HL, Lip GYH, Feng Q, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) and cardiac arrhythmias: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):100. DOI:10.1186/s12933-021-01293-8
10. Lee SW, Clemenson GD, Gage FH. New neurons in an aged brain. *Behav Brain Res*. 2012;227(2):497-507. DOI:10.1016/j.bbr.2011.10.009
11. Bachor TP, Suburo AM. Neural Stem Cells in the Diabetic Brain. *Stem Cells Int*. 2012;2012:1-10. DOI:10.1155/2012/820790
12. Остроумова О.Д., Суркова Е.В., Ших Е.В., и др. Когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом 2 типа: распространенность, патогенетические механизмы, влияние противодиабетических препаратов. *Сахарный диабет*. 2018;21(4):307-18 [Ostroumova OD, Surkova EV, Chikh EV, et al. Cognitive impairment in patients with type 2 diabetes mellitus: prevalence, pathogenetic mechanisms, the effect of antidiabetic drugs. *Diabetes mellitus*. 2018;21(4):307-18 (in Russian)].
13. Maalmi H, Strom A, Petrera A, et al. Serum neurofilament light chain: a novel biomarker for early diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetologia*. 2023;66(3):579-89. DOI:10.1007/s00125-022-05846-8
14. Ciardullo S, Muraca E, Bianconi E, et al. Diabetes Mellitus is Associated With Higher Serum Neurofilament Light Chain Levels in the General US Population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(2):361-7. DOI:10.1210/clinem/dgac580
15. 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*. 2020;13:2781-99. DOI:10.2147/DMSO.S258593
16. Tsai WH, Chuang SM, Liu SC, et al. Effects of SGLT2 inhibitors on stroke and its subtypes in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):15364. DOI:10.1038/s41598-021-94945-4
17. Bathina S, Das UN. Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications. *Arch Med Sci*. 2015;11(6):1164-78. DOI:10.5114/aoms.2015.56342
18. Zhen YF, Zhang J, Liu XY, et al. Low BDNF is associated with cognitive deficits in patients with type 2 diabetes. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013;227(1):93-100. DOI:10.1007/s00213-012-2942-3
19. Mao Z, Zhang W. Role of mTOR in Glucose and Lipid Metabolism. *Int J Mol Sci*. 2018;19(7):2043. DOI:10.3390/ijms19072043
20. Pawlos A, Broncel M, Woźniak E, et al. Neuroprotective Effect of SGLT2 Inhibitors. *Molecules*. 2021;26(23):7213. DOI:10.3390/molecules26237213

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.05.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.07.2023