На правах рукописи

Фукс
Оксана Станиславовна

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ СОВРЕМЕННЫХ САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ НА ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В УСЛОВИЯХ КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1.19. Эндокринология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2026

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:
Каронова Татьяна Леонидовна – доктор медицинских наук, профессор.

Официальные оппоненты:
Галстян Гагик Радикович – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени академика И.И. Дедова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение диабетической стопы, заведующий.

Цыганкова Оксана Васильевна – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, факультет повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей, кафедра неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией, профессор.

Ведущая организация:
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится 23 декабря 2026 года в 13:00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.028.01 (Д 208.054.03) на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на официальном сайте Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2, www.almazovcentre.ru).

Автореферат разослан «___» _____ 2026 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.1.028.01 (Д 208.054.03)
кандидат медицинских наук, доцент Леонова Ирина Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Поражение центральной нервной системы (ЦНС) является одним из распространенных и клинически значимых осложнений сахарного диабета (СД) 2 типа. Так, ишемический инсульт занимает одну из ведущих позиций в структуре смертности больных СД 2 типа и уступает только хронической сердечной недостаточности (International Diabetes Federation, 2025). Согласно данным Американской диабетической ассоциации (ADA, 2025), у пациентов с СД 2 типа риск развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) на 54 % выше, чем у лиц без сахарного диабета. Кроме того, СД 2 типа ассоциирован с развитием хронического нарушения кровообращения головного мозга (ХНМК), что дополнительно приводит к росту смертности, инвалидизации и ухудшению качества жизни больных (Lau L.H. et al., 2019). Несмотря на то, что частота развития ХНМК при СД известна, диагностика данного расстройства у лиц без манифестных инсультов представляет определенную сложность, в связи с отсутствием четких критериев, характеризующих его наличие, что делает актуальным поиск факторов, ассоциированных с ранними нарушениями со стороны ЦНС и их диагностических маркеров.

Хорошо известно, что достижение целевых показателей гликемического контроля положительно влияет на риск развития и прогрессию хронических осложнений СД (Дедов И.И. и соавт., 2025; ADA, 2025; Davies M.J. et al., 2022). Однако, в настоящее время алгоритмы выбора сахароснижающей терапии у больных СД 2 типа в большей степени ориентированы на сердечно-сосудистую безопасность и нефропротекцию, тогда как потенциальное влияние препаратов на ЦНС остается изученным недостаточно и не учитывается в клинической практике. Для пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе перенесших инфаркт миокарда или ОНМК, а также в случае наличия сердечной недостаточности либо совокупности факторов сердечно-сосудистого риска, препаратами выбора являются ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2 типа) и/или агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) (ADA, 2025; McGuire D.K. et al., 2021; Palmer S.C. et al., 2021; Tsai W.H. et al., 2021). В то время как нейропротективные эффекты описаны в основном только для длительно действующих арГПП-1 (Kristensen S.L. et al., 2019), данные о воздействии иНГЛТ-2 типа на ЦНС остаются немногочисленными и довольно противоречивыми. Способность иНГЛТ-2 типа уменьшать частоту инсультов в настоящее время остается предметом дискуссии. Так, результаты проведенных исследований показали зависимость эффекта иНГЛТ-2 типа в отношении риска инсульта от исходной функции почек, с потенциальным преимуществом у пациентов со значительно сниженной скоростью клубочковой фильтрации (Tsai W.H. et al., 2021), а данные исследования CANVAS продемонстрировали снижение риска только геморрагического инсульта на фоне терапии канаглифлозином (Neal B. et al., 2017).

Принимая во внимание данные экспериментальных исследований, свидетельствующих об экспрессии натрий-глюкозного котранспортера 1-го и 2-го типов в ткани головного мозга и эндотелии сосудов, можно предположить наличие прямого плейотропного эффекта у препаратов из группы иНГЛТ-2 типа, что согласуется с результатами систематического обзора доклинических исследований (Chiba Y. et al., 2020; Roslan A.H.M. et al., 2026). Несмотря на то, что предполагаемые механизмы такого влияния глифлозинов на ЦНС могут реализовываться через уменьшение выраженности оксидативного стресса и воспаления, а также усиление экспрессии нейротрофических факторов (Pawlos A. et al., 2021; Rupanshu R. et al., 2025), убедительных данных в пользу подтверждения их участия в патогенезе до настоящего времени нет, что требует проведения дальнейших клинических и экспериментальных исследований.

Степень разработанности темы исследования

Изучение влияния современных сахароснижающих препаратов на функциональные и морфологические параметры ЦНС находится на этапе активного формирования научной базы. В настоящее время основной массив данных представлен доклиническими экспериментальными работами и вторичными анализами крупных кардиоренальных рандомизированных

контролируемых исследований, тогда как специализированные клинические исследования с использованием комбинации методов нейровизуализации, когнитивных шкал и нейробиохимических конечных точек малочисленны.

В проведенных доклинических исследованиях установлено, что иНГЛТ-2 типа снижают выраженность оксидативного стресса и нейровоспаления (Pawlos A. et al., 2021; Rupanshu R. et al., 2025), уменьшают активацию микроглии, а также способны модулировать функцию митохондрий и инфламмасомный каскад (Yang Z. et al., 2023). Кроме того, отдельные данные указывают на их потенциальное протективное влияние на гематоэнцефалический барьер, что обусловлено экспрессией натрий-глюкозных котранспортеров 1-го и 2-го типов в структурах ЦНС. Все это позволяет предположить наличие у иНГЛТ-2 типа прямого влияния на структуры нейроваскулярной единицы и их потенциального нейротропного эффекта, выходящего за рамки системного метаболического действия (Pawlos A. et al., 2021). Однако сравнительных исследований, сопоставляющих эффекты иНГЛТ-2 типа различной степени селективности в отношении структуры головного мозга, в литературе практически не встречается.

Несмотря на результаты таких ранее проведенных рандомизированных клинических исследований, как EMPA-REG OUTCOME (Zinman B. et al., 2015), CANVAS Program (Neal B. et al., 2017), CREDENCE (Perkovic V. et al., 2019), DECLARE–TIMI 58 (Wiviott S.D. et al., 2019), VERTIS-CV (Cannon C.P. et al., 2020) и DAPA-CKD (Heerspink H.J.L. et al., 2020), показавших положительный эффект глифлозинов на сердечно-сосудистую систему и почки, влияние иНГЛТ-2 типа на функциональное состояние ЦНС в рамках этих работ не оценивалось: ОНМК входило в состав комбинированной конечной точки больших нежелательных сердечно-сосудистых событий (major adverse cardiovascular events, MACE), но не рассматривалось как самостоятельный первичный или ключевой вторичный исход. Примечательно, что в исследовании SCORED применение сотаглифлозина у больных СД 2 типа с хронической болезнью почек сопровождалось снижением частоты инсульта в качестве вторичного исхода (Bhatt D.L. et al., 2021), однако, интерпретация этих данных ограничена дизайном исследования.

Малочисленны и противоречивы данные и о влиянии иНГЛТ-2 типа на когнитивные функции при СД 2 типа. Так, результаты когортных исследований продемонстрировали наличие ассоциации между применением глифлозинов и более низким риском деменции по сравнению с другими классами сахароснижающих препаратов, что нашло подтверждение в крупном мета-анализе 2026 года, объединившем данные более 2,4 млн пациентов (Shin A. et al., 2024; Kumari K. et al., 2026). Вместе с тем, эти данные имеют существенные методологические ограничения и не могут служить основанием для окончательных выводов.

Дополнительно, научный и практический интерес представляет оценка динамики панели биомаркеров нейронального и глиального повреждения на фоне терапии иНГЛТ-2 типа с целью ранней диагностики поражения ЦНС, прогнозирования риска развития и прогрессирования цереброваскулярных осложнений, а также определения прогноза при СД 2 типа. Однако, в литературе представлены лишь единичные сведения в отношении данного вопроса (Pawlos A. et al., 2021; Mei J. et al., 2024).

Таким образом, до настоящего времени не проводилось прямых сравнительных исследований по оценке нейротропных эффектов низкоселективного канаглифлозина и высокоселективного эмпаглифлозина при СД 2 типа ни в экспериментальных моделях, ни в клинических исследованиях с одновременным анализом нейроглиальных маркеров, когнитивного статуса и данных нейровизуализации, что и явилось предпосылкой для проведения настоящего клинико-экспериментального исследования.

Цель исследования

Оценить влияние ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа различной степени селективности на функциональные и морфологические параметры центральной нервной системы при сахарном диабете в условиях эксперимента и обосновать выбор препаратов данной группы для профилактики и уменьшения степени выраженности повреждения головного мозга у больных сахарным диабетом 2 типа.

Задачи исследования

1. Изучить концентрацию нейроглиальных маркеров, выраженность неврологического дефицита и объем повреждения головного мозга в условиях острого и хронического нарушения мозгового кровообращения при экспериментальном сахарном диабете 2 типа у крыс стока Wistar.

2. Уточнить влияние ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа различной степени селективности (канаглифлозин и эмпаглифлозин) на уровень маркеров нейроглиального повреждения, выраженность неврологического дефицита и объем поражения головного мозга в условиях острого и хронического нарушения мозгового кровообращения при экспериментальном сахарном диабете 2 типа.

3. Оценить биохимические и функциональные параметры, отражающие повреждение головного мозга у больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от гликемического контроля.

4. Изучить механизмы реализации нейротропного эффекта ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа различной степени селективности (канаглифлозин и эмпаглифлозин) у больных сахарным диабетом 2 типа.

Научная новизна

Результаты экспериментального исследования позволили уточнить особенности повреждения ткани головного мозга при сахарном диабете 2 типа, как в модели хронического нарушения мозгового кровообращения, так и в модели ишемического инсульта.

В прямом сравнительном исследовании на крысах стока Wistar с сахарным диабетом 2 типа установлено, что применение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа различной селективности ассоциировано с уменьшением объема ишемического повреждения головного мозга, а также со снижением неврологического дефицита, выраженности хронического нарушения мозгового кровообращения и уровня маркеров нейроглиального повреждения.

Доказано, что ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа различной селективности обладают нейротропными свойствами в условиях экспериментального сахарного диабета и ишемического инсульта. Показано, что, как высокоселективный эмпаглифлозин, так и низкоселективный канаглифлозин улучшает морфологическое и функциональное состояние нейронов. Выявлено, что эмпаглифлозин, в отличие от канаглифлозина, дополнительно уменьшает активацию микроглии, что свидетельствует о его более выраженном нейропротективном потенциале.

Установлено, что у больных сахарным диабетом 2 типа, независимо от уровня гликемического контроля, длительности заболевания, пола, возраста и наличия артериальной гипертензии, имеет место повышение маркеров нейроаксонального и нейроглиального повреждения головного мозга.

Результаты проведенного клинического исследования у больных сахарным диабетом 2 типа позволили выявить наличие нейропротективного эффекта ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа различной степени селективности, проявляющегося снижением концентрации легких цепей нейрофиламента в сыворотке крови, улучшением когнитивного статуса и ослаблением компенсаторной напряженности.

Теоретическая и практическая значимость

В экспериментальном исследовании подтверждено, что сахарный диабет 2 типа приводит к развитию хронического нарушения мозгового кровообращения и ассоциируется с ухудшением морфологии и функционального состояния нейронов, а также с активацией микроглии по сравнению с контрольной группой животных без сахарного диабета.

Результаты проведенного исследования дополнительно показали бóльший объем повреждения головного мозга в условиях транзиторной ишемии при моделировании инсульта у животных с сахарным диабетом по сравнению с контрольной группой.

Проспективное наблюдение за животными продемонстрировало сопоставимый нейропротективный эффект высокоселективного ингибитора натрий-глюкозного

котранспортера 2 типа эмпаглифлозина и низкоселективного канаглифлозина, проявляющийся улучшением морфологии нейронов, снижением уровня оксидативного стресса и выраженности асептического воспаления в ткани головного мозга. При этом, эмпаглифлозин, дополнительно, уменьшает активацию микроглии, что указывает на его более выраженный нейропротективный потенциал. Терапия ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа различной степени селективности в условиях сахарного диабета 2 типа и транзиторной ишемии головного мозга ассоциировалась с уменьшением маркеров нейроглиального повреждения, снижением объёма инфаркта головного мозга и улучшением неврологического статуса.

В клинической части исследования показано, что добавление ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа пациентам с сахарным диабетом 2 типа позволяет в 4,6 раза [95% доверительный интервал (ДИ): 1,34–16,24; p = 0,015] повысить вероятность улучшения когнитивного статуса.

Установлено, что применение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа различной степени селективности ассоциировано с нормализацией гликемического контроля, снижением массы тела, уменьшением концентрации легких цепей нейрофиламента, а также с изменением показателей функциональной коннективности головного мозга.

Полученные данные подтвердили наличие у ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа нейропротективных свойств, что дополняет их известные плейотропные эффекты и определяет перспективность применения данного класса препаратов в составе комплексной терапии больных сахарным диабетом 2 типа.

Методология и методы исследования

Исследование включало экспериментальную и клиническую части.

Экспериментальное исследование проведено на базе Центра доклинических и трансляционных исследований Института экспериментальной медицины (директор – чл.-корр. РАН М. М. Галагудза) ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. После моделирования сахарного диабета 2 типа крысы стока Wistar получали препараты из групп ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа или метформин в течение 8 недель. В конце эксперимента часть животных из представленных групп была выведена из эксперимента с целью проведения иммуногистохимических исследований на полученных срезах головного мозга. Оставшимся крысам из перечисленных групп воспроизводилась транзиторная фокальная ишемия головного мозга, верификация снижения регионарного кровотока на фоне окклюзии осуществлялась при помощи допплерографии, затем после периода реперфузии во всех группах оценивался неврологический дефицит. При выведении животных из эксперимента проводился забор крови для определения уровня маркеров нейроглиального повреждения.

Клиническое исследование носило характер открытого сравнительного проспективного наблюдения и было проведено на базе кафедры эндокринологии с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России в период с сентября 2022 года по апрель 2025 года. В исследование были включены амбулаторные больные сахарным диабетом 2 типа с уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c), превышающим целевой на 1,0–2,5 % и получающие монотерапию метформином в дозе не менее 1000 мг в сутки. В исследование не включались пациенты с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, значимой патологией печени и почек, а также пациенты с острыми нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе. Исходно, через 3, 6 и 12 месяцев проводилось клиническое обследование, лабораторное исследование, включая оценку маркеров нейронального повреждения. Дополнительно, в начале исследования и через 6 месяцев терапии проводили магнитно-резонансную томографию (МРТ) 1,5 Тл головного мозга с выполнением МР-трактографии и функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ).

Положения, выносимые на защиту

1. Хроническое нарушение мозгового кровообращения при экспериментальном сахарном диабете 2 типа характеризуется ухудшением морфологии и функционального статуса нейронов, а также выраженным асептическим воспалением ткани головного мозга. Терапия ингибиторами

натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, независимо от степени селективности, ассоциирована с более низким уровнем легких цепей нейрофиламента в сыворотке крови, а также с бóльшей сохранностью нейронов, меньшим накоплением липофусцина и снижением активации микроглии в области CA1 гиппокампа по сравнению с терапией метформином.

2. Транзиторная ишемия головного мозга у крыс стока Wistar с сахарным диабетом 2 типа ассоциирована с бóльшим объемом инфаркта и более выраженным неврологическим дефицитом по сравнению с животными с нормальным уровнем гликемии. Препараты из группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа различной степени селективности обладают сопоставимым нейропротективным эффектом в виде уменьшения объема повреждения головного мозга и неврологического дефицита, при этом применение высокоселективного эмпаглифлозина оказывает дополнительное положительное влияние на астроглию, ассоциированное со снижением уровня нейроглиального белка S100BB в сыворотке крови животных.

3. У больных сахарным диабетом 2 типа наличие хронического нарушения мозгового кровообращения встречается независимо от уровня гликемического контроля, возраста, пола, длительности заболевания и наличия сердечно-сосудистой патологии, что проявляется повышением уровня легких цепей нейрофиламента, нейронспецифической енолазы, нейроглиального белка S100BB в сыворотке крови, снижением когнитивного статуса, а также наличием структурно-функциональных изменений головного мозга.

4. У больных сахарным диабетом 2 типа применение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, вне зависимости от селективности препарата, оказывает нейропротективный эффект в виде снижения уровня легких цепей нейрофиламента, отсутствия появления новых очагов глиоза, улучшения функционального статуса головного мозга, что может обуславливать выбор данного класса препаратов у лиц с хроническим нарушением мозгового кровообращения.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов исследования обусловлена размером выборки, а также использованием современных методов статистического анализа для обработки полученных клинических, лабораторных и инструментальных данных.

Материалы диссертации были представлены в виде устных и постерных докладов на российских и международных конференциях и конгрессах: IX (XXVIII) Национальный диабетологический конгресс с международным участием «Сахарный диабет и ожирение - неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века» (2022), Российский национальный конгресс кардиологов с международным участием «Кардиология 2022: новая стратегия в новой реальности – открытость, единство, суверенитет» (2022), X (XXIX) Национальный конгресс эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение» (2023), Научно-практическая конференция с международным участием «Фундаментальная и клиническая диабетология в 21 веке: от теории к практике» (2023), 25th European Congress of Endocrinology (2023), 26th European Congress of Endocrinology (2024), 60th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (2024), Санкт-Петербургская ежегодная школа эндокринологов (2024), Научно-практическая конференция с международным участием «Инновации в эндокринологии» (2024, 2025), X (XXXI) Национальный диабетологический конгресс с международным участием «Сахарный диабет – неинфекционная пандемия XXI века. Макро- и микрососудистые осложнения» (2025), XI (XXXII) Национальный конгресс эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина в эндокринологии: от фундаментальной науки до практического здравоохранения» (2026).

Диссертационная работа выполнена в рамках государственного задания «Разработка персонифицированного подхода к лечению больных сахарным диабетом 2 типа на основании создания и внедрения нового метода диагностики с применением биомаркеров повреждения головного мозга и костной ткани» (регистрационный номер НИОКТР 124021600064-8), осуществляемого в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. Исследование соответствовало принципам Хельсинкской декларации и стандартами надлежащей клинической

практики (International Council for Harmonisation – Good Clinical Practice, ICH GCP). Протокол исследования, форма информированного согласия версия 1.1 были утверждены этическим комитетом 17 апреля 2023 года (протокол № 04/2023). Пациентам объясняли цели и процедуры исследования перед включением в исследование, после чего они подписывали добровольное информированное согласие.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую деятельность консультативно-диагностического центра Университетской клиники ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, а также в учебный процесс кафедры эндокринологии с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Личный вклад автора

Автор самостоятельно разработал дизайн исследования, форму информированного согласия, лично участвовал во всех этапах клинической части работы (включение больных в исследование, назначение сахароснижающей терапии, динамическое наблюдение, исследование когнитивного статуса с применением валидизированных шкал), а также осуществлял уход за животными, моделирование сахарного диабета, взятие крови на анализ, моделирование транзиторной ишемии мозга, интраоперационное допплерографическое исследование скорости кровотока в средней мозговой артерии, в оценке неврологического дефицита, в заборе головного мозга и изготовлении препаратов для морфологической оценки объема повреждения в рамках экспериментального исследования. Кроме того, автором производился забор крови и подготовка гистологического материала головного мозга и выполнение иммуногистохимических исследований.

Автором был проведен статистический анализ данных экспериментального и клинического исследования; описаны результаты, сформулированы выводы исследования, а также подготовлены публикации результатов в рецензируемых журналах.

Публикации

Результаты диссертационного исследования представлены в 9 статьях, опубликованных в журналах, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий» Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, а также входящих в базу Scopus или Web of Science. Получен патент на изобретение «Способ моделирования острого нарушения мозгового кровообращения при экспериментальном сахарном диабете» (№ 2024140107 от 27.12.2024).

Объем и структура

Диссертационное исследование изложено на 126 страницах. Представленная работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, полученных результатов, их обсуждения и выводов по ним, а также списка сокращений, списка литературы, двух приложений. Диссертация содержит 7 таблиц и 18 рисунков. Список литературы включает 204 источника, из них 20 отечественных и 184 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Исследование было проведено в два этапа: экспериментальное исследование и открытое сравнительное проспективное исследование.

Экспериментальное исследование проводилось на крысах-самцах стока Wistar (56 самцов, 150–350 г). Модель сахарного диабета 2 типа включала содержание животных на высокожировом корме с последующим внутрибрюшинным введением раствора никотинамида (Nicotinamide, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, США) в дозе 230 мг/кг и стрептозотоцина (Streptozocin, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, США) в дозе 60 мг/кг. Через 4 недели с момента индукции СД 2 типа животные были разделены на группы лечения, дополнительно были сформированы группы животных с СД без лечения и здоровый контроль (Рисунок 1).

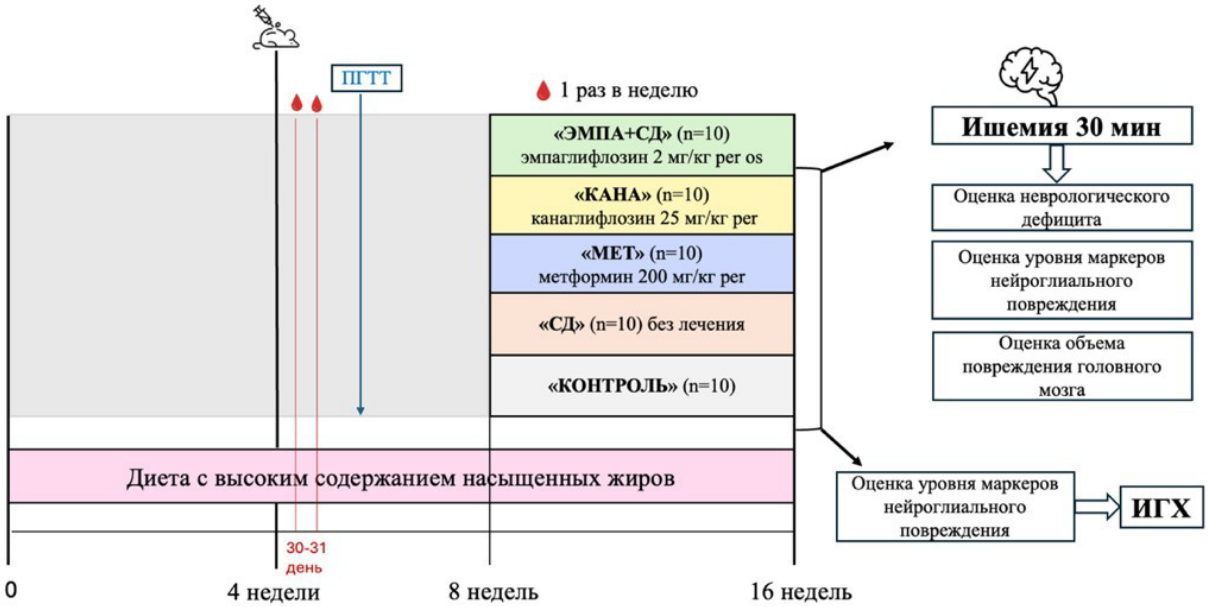


Рисунок 1 – Дизайн экспериментального исследования

Примечание: моделирование сахарного диабета 2 типа у самцов крыс стока Wistar; «Контроль» – здоровые животные; «СД» – самцы с сахарным диабетом 2 типа без лечения; «СД+МЕТ» – самцы с сахарным диабетом 2 типа на терапии метформином; «СД+КАНА» – самцы с сахарным диабетом 2 типа на терапии канаглифлозином; «СД+ЭМПА» – самцы с СД 2 типа на терапии эмпаглифлозином; ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест; ИГХ – иммуногистохимическое исследование

Спустя 8 недель лечения часть животных из представленных групп: «СД+ЭМПА», «СД+КАНА», «СД+МЕТ», «СД» и «Контроль» (n=4 в каждой) была выведена из эксперимента с целью проведения иммуногистохимических исследований на полученных срезах головного мозга. Оставшимся крысам из всех перечисленных групп (n=6 в каждой) воспроизводилась транзиторная фокальная ишемия головного мозга с помощью модели транзиторной окклюзии левой средней мозговой артерии по методике J. Koizumi в модификации E.Z. Longa с последующей реперфузией и оценкой неврологического дефицита по шкале J.H. Garcia. Затем производилась эвтаназия с целью определения объема инфаркта мозга при помощи окраски срезов мозга 0,1% раствором трифенилтетразолия хлорида. При выведении животных из эксперимента проводился забор крови для определения уровня маркеров нейроглиального повреждения.

В рамках клинического исследования проведен скрининг 510 амбулаторных больных, критериям включения соответствовали 169 пациентов с СД 2 типа: 126 больных с уровнем HbA1c, превышающим целевой на 1,0–2,5 %, и 43 больных с целевым уровнем HbA1c. Группу контроля составили 23 здоровых добровольца.

Пациентам с нецелевым HbA1c сахароснижающая терапия была усилена препаратами группы иНГЛТ-2 типа: эмпаглифлозин (группа «МЕТ+ЭМПА») или канаглифлозин (группа «МЕТ+КАНА»). Группу сравнения составили больные СД 2 типа с целевым уровнем HbA1c, получающие МЕТ (n=43). Группу контроля составили 23 здоровых добровольца (16 женщин, 7 мужчин) с неотягощенным сердечно-сосудистым анамнезом и не имеющие другой значимой патологии. Дизайн клинической части исследования представлен на Рисунке 2.

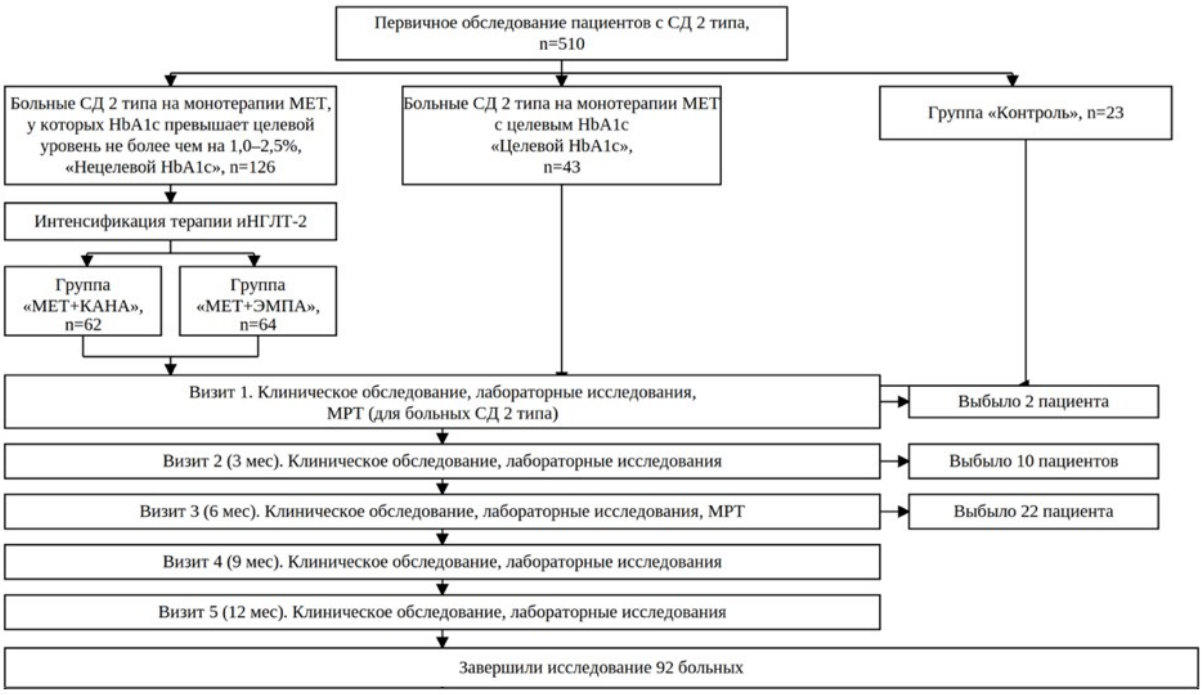


Рисунок 2 – Дизайн клинического исследования

Примечание: HbA1c – гликированный гемоглобин; МЕТ – метформин; иНГЛТ-2 типа – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа; МРТ – магнитно-резонансная томография; «Контроль» – лица без сахарного диабета 2 типа; «МЕТ+ЭМПА» – больные сахарным диабетом 2 типа на терапии метформином и эмпаглифлозином; «МЕТ+КАНА» – больные сахарным диабетом 2 типа на терапии метформином и канаглифлозином

Исходно, через 3, 6 и 12 месяцев осуществлялся сбор клинических данных, оценка уровня HbA1c, определение когнитивного статуса. Исходно, через 3, 6 и 12 месяцев определялись маркеры нейроглиального повреждения, а также исходно и через 6 месяцев терапии выполнялась структурная и функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ).

При недостижении целевого уровня или снижении уровня HbA1c менее, чем на 1,0% в течение 6 месяцев, пациенты исключались из исследования, а сахароснижающая терапия была скорректирована в соответствии с «Алгоритмами специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом».

Лабораторные и инструментальные методы исследования

Оценку уровня HbA1c проводили с использованием автоматического анализатора BIORAD D-10 (Chemistry Analyzer). Концентрацию белка S100BB, легких цепей нейрофиламента (ЛЦН), нейронспецифической енолазы (НСЕ) определяли с применением иммуноферментного анализа. Верификация снижения регионарного кровотока на фоне окклюзии осуществлялась при помощи допплерографии (Минимакс-Допплер-К модель НБ, Россия). МРТ головного мозга выполнялась на томографе Siemens 1,5 Тл в соответствии с международными стандартами нейровизуализации. Протокол включал анатомические последовательности (Т1-, Т2-взвешенные изображения, FLAIR/TIRM и DWI) в аксиальной, сагиттальной и коронарной плоскостях. В рамках того же исследования выполнялась фМРТ в режиме BOLD в состоянии покоя без применения седации.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных производилась с использованием программных пакетов IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM Corporation) и GraphPad Prism 9.0.2. Значимость различий между группами оценивалась с помощью критериев Краскела–Уоллиса и Манна–Уитни с апостериорным попарным сравнением по критерию Данна; внутригрупповые изменения – с помощью критериев Фридмана и Вилкоксона с поправкой Бонферрони и контролем частоты ложных обнаружений (false discovery rate, FDR). Данные представлены в виде медианы [25-й; 75-й перцентили]. Различия считались значимыми при $p < 0,05$. Для оценки корреляционных

взаимосвязей использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для выявления независимых предикторов достижения целевых показателей когнитивной функции применялся многофакторный логистический регрессионный анализ с расчётом отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ).

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Маркеры нейроглиального повреждения у крыс стока Wistar с сахарным диабетом 2 типа

У животных с СД 2 типа по сравнению с контролем отмечались более высокие концентрации ЛЦН, нейроглиального белка S100BB и НСЕ в крови ($p < 0,05$). Терапия иНГЛТ-2 типа, независимо от степени селективности, ассоциировалась с более низкими значениями ЛЦН и НСЕ ($p < 0,05$). Уровень ЛЦН в группе «СД+ЭМПА» был достоверно ниже, чем в группе «СД+КАНА» (97,4 [65,4; 350,0] нг/мл и 212,6 [143,2; 356,8] нг/мл соответственно, $p < 0,05$) (Рисунок 3).

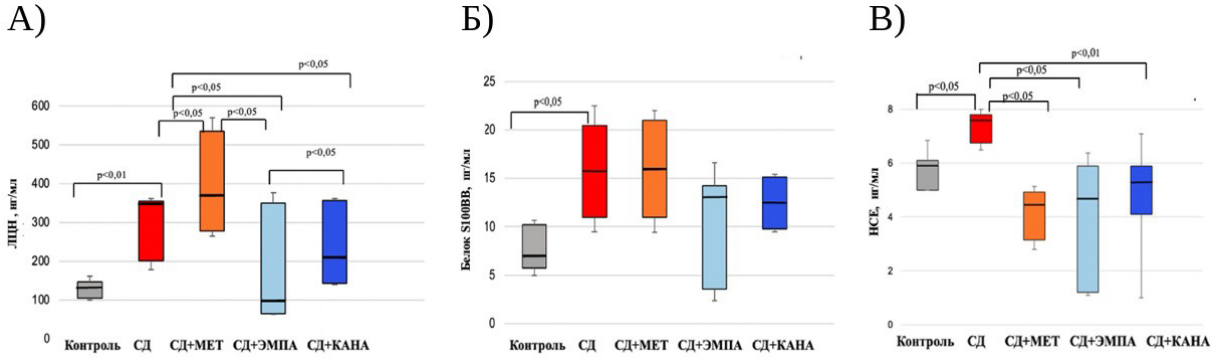


Рисунок 3 – Концентрация маркеров нейронального и глиального повреждения у крыс стока Wistar через 8 недель после моделирования сахарного диабета 2 типа

Примечание: (А) ЛЦН – уровень легких цепей нейрофиламента; (Б) уровень белка S100BB; (В) НСЕ – уровень нейронспецифической енолазы; «Контроль» – здоровые животные; «СД» – самцы с сахарным диабетом 2 типа без лечения; «СД+МЕТ» – самцы с сахарным диабетом 2 типа на терапии метформином; «СД+ЭМПА» – самцы с сахарным диабетом 2 типа на терапии эмпаглифлозином; «СД+КАНА» – самцы с сахарным диабетом 2 типа на терапии канаглифлозином; p – уровень статистической значимости

Концентрация ЛЦН на фоне острой транзиторной ишемии головного мозга была максимальной в группе «СД». На фоне терапии метформином, эмпаглифлозином и канаглифлозином уровень данного параметра был ниже, чем в группе «СД» ($p < 0,05$). Уровень нейроглиального белка S100BB был выше в группе «СД», чем в группе «Контроль» ($p < 0,05$), а терапия эмпаглифлозином была ассоциирована с более низким уровнем данного показателя, в то время как применение метформина и канаглифлозина на него не влияло.

При анализе уровня НСЕ в крови не было получено достоверных различий во всех исследуемых группах (Рисунок 4).

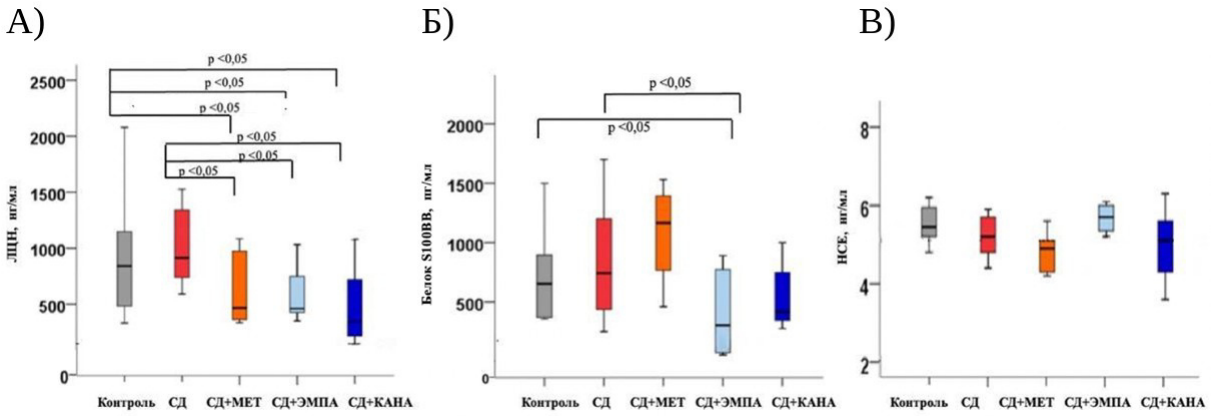


Рисунок 4 – Концентрация маркеров нейронального и глиального повреждения после транзиторной окклюзии левой средней мозговой артерии у крыс стока Wistar с сахарным диабетом 2 типа

Примечание: (А) ЛЦН – уровень легких цепей нейрофиламента; (Б) уровень белка S100BB; (В) НСЕ – уровень нейронспецифической енолазы; «Контроль» – здоровые животные; «СД» – самцы с сахарным диабетом 2 типа без лечения; «СД+МЕТ» – самцы с сахарным диабетом 2 типа на терапии метформином; «СД+ЭМПА» – самцы с сахарным диабетом 2 типа на терапии эмпаглифлозином; «СД+КАНА» – самцы с сахарным диабетом 2 типа на терапии канаглифлозином; p – уровень статистической значимости

Таким образом, терапия иНГЛТ-2 типа у животных с СД 2 типа была ассоциирована с более низкими концентрациями ЛЦН и НСЕ крови, независимо от степени селективности препаратов. В то же время достоверное снижение уровня белка S100BB на фоне острой транзиторной ишемии головного мозга наблюдалось только в группе эмпаглифлозина, тогда как применение метформина и канаглифлозина не оказывало достоверного влияния на данный показатель.

Оценка неврологического дефицита и объема повреждения мозга у крыс стока Wistar с сахарным диабетом 2 типа

У крыс с СД 2 типа терапия препаратами иНГЛТ-2 типа сопоставимо уменьшала проявления неврологического дефицита, и данный эффект был более выражен по сравнению с группами «СД» и «СД+МЕТ». Объём повреждения мозга был наибольшим в группе «СД». Терапия иНГЛТ-2 типа сопоставимо уменьшала объём повреждения мозга, однако достоверных различий между препаратами выявлено не было (Рисунок 5).

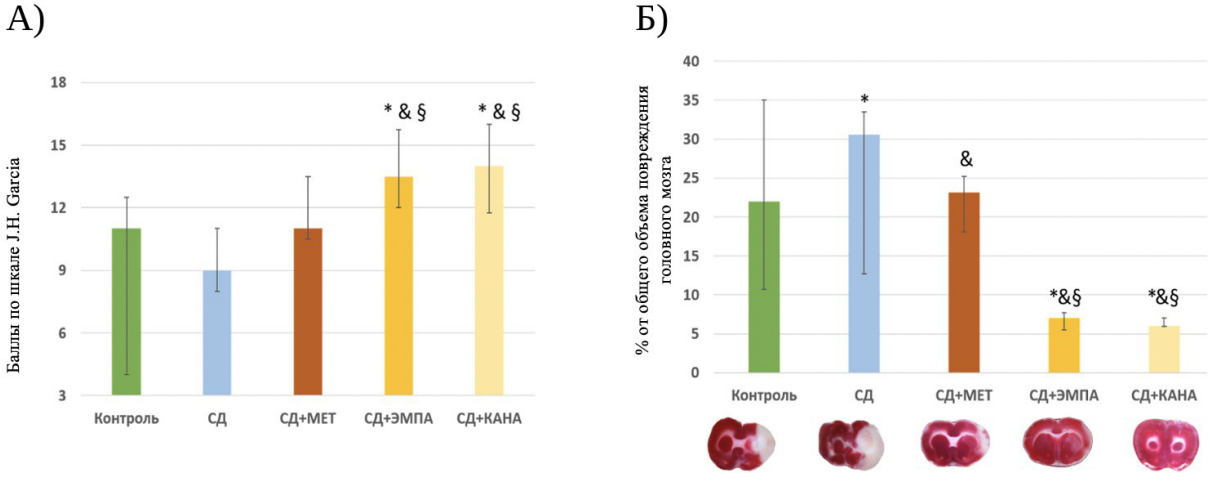


Рисунок 5 – Влияние ингибиторов НГЛТ-2 типа на выраженность неврологического дефицита и объем повреждения головного мозга у крыс стока Wistar с сахарным диабетом 2 типа

Примечание: (А) Выраженность неврологического дефицита по шкале Garcia; (Б) объем повреждения головного мозга после острой ишемии; «Контроль» – здоровые животные; «СД» – самцы с сахарным диабетом 2 типа без лечения; «СД+МЕТ» – самцы с сахарным диабетом 2 типа на терапии метформином; «СД+ЭМПА» – самцы с сахарным диабетом 2 типа на терапии эмпаглифлозином; «СД+КАНА» – самцы с сахарным диабетом 2 типа на терапии канаглифлозином; * – p < 0,05 по сравнению с группой «Контроль»; & – p < 0,05 по сравнению с группой «СД»; § – p < 0,05 по сравнению с группой «СД+МЕТ»; p – уровень статистической значимости

Таким образом, применение иНГЛТ-2 типа у крыс с СД 2 типа на фоне транзиторной острой ишемии головного мозга ассоциировалось с меньшим объемом поражения головного мозга и выраженностью неврологического дефицита по сравнению с группой животных с СД без лечения. При этом, достоверных различий между эмпаглифлозином и канаглифлозином в проведенном исследовании выявлено не было.

Влияние ингибиторов НГЛТ-2 типа на морфологические показатели нейронов, содержание липофусцина и активацию микроглии в зоне CA1 гиппокампа у крыс стока Wistar с сахарным диабетом 2 типа

При окраске толуидиновым синим по методу Ниссля было выявлено, что количество нейронов с неизмененной морфологией в группе «СД» достоверно меньше, чем в группе «Контроль» (Рисунок 6).

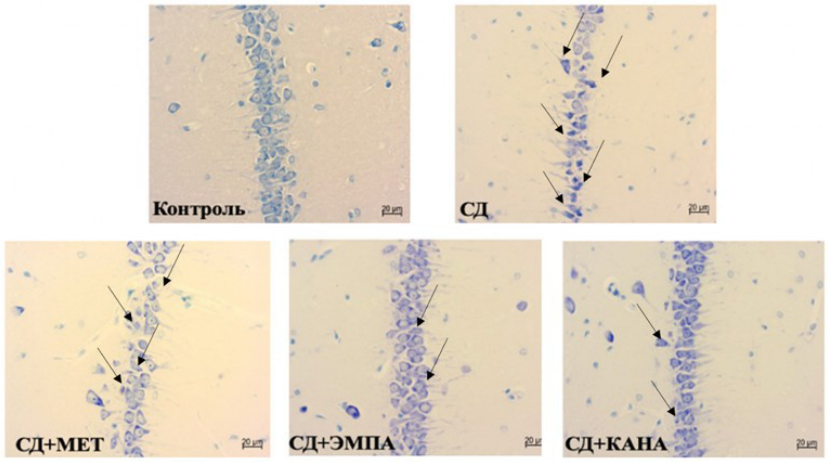


Рисунок 6 – Морфология нейронов зоны CA1 гиппокампа

Примечание: «Контроль» – здоровые животные; «СД» – самцы с сахарным диабетом 2 типа без лечения; «СД+ЭМПА» – самцы с сахарным диабетом 2 типа на терапии эмпаглифлозином; «СД+МЕТ» – самцы с сахарным диабетом 2 типа на терапии метформином; «СД+КАНА» – самцы с сахарным диабетом 2 типа на терапии канаглифлозином. Масштабная линейка равна 20 мкм; окраска толуидиновым синим по Нисслю, ув. х40; стрелками отмечены гиперхромные области цитоплазмы отдельных нейронов

Изучение функционального состояния нейронов гиппокампа зоны CA1 показало, что в контрольной группе число липофусцин-содержащих (LP+) клеток составило 13 из 100 % клеток, тогда как в группе «СД» их количество достигало 95,8 % ($p < 0,0001$) (Рисунок 7).

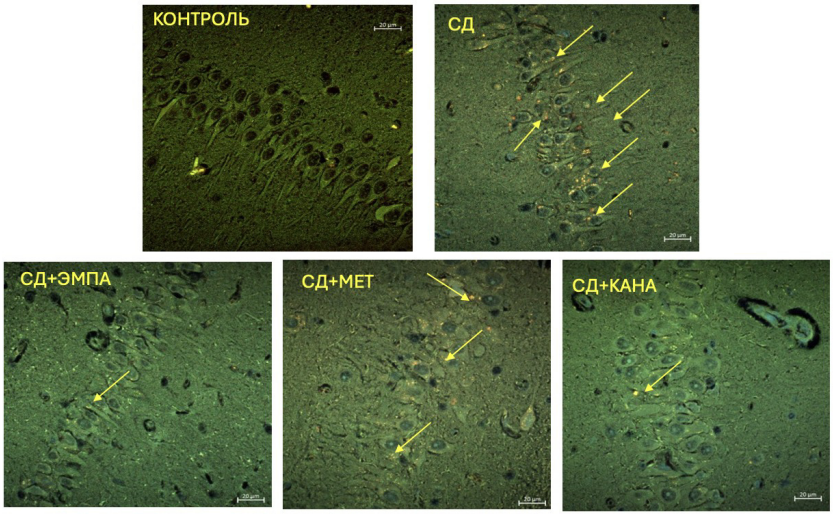


Рисунок 7 – Содержание липофусцина в нейронах зоны CA1 гиппокампа

Примечание: «Контроль» – здоровые животные; «СД» – самцы с сахарным диабетом 2 типа без лечения; «СД+ЭМПА» – самцы с сахарным диабетом 2 типа на терапии эмпаглифлозином; «СД+МЕТ» – самцы с сахарным диабетом 2 типа на терапии метформином; «СД+КАНА» – самцы с сахарным диабетом 2 типа на терапии канаглифлозином; масштабный отрезок равен 20 мкм, ув. х40; стрелками отмечено скопление липофусцина в цитоплазме нейронов

При оценке изучаемого параметра в зависимости от терапии были установлены различия. Так, количество LP+ клеток в группах «СД+КАНА» и «СД+ЭМПА» (70,6 % и 74,5 % соответственно) было меньше, чем в группе «СД» (95,8 %) ($p < 0,0001$). Также, эти отличия были характерны и для группы «СД+МЕТ» (84,9 %) ($p < 0,01$). При межгрупповом сравнении установлено, что минимальное количество LP+ клеток характерно для групп животных, получавших иНГЛТ-2 типа, при отсутствии различий между группами «СД+ЭМПА» и «СД+КАНА».

Таким образом, полученные данные подтвердили ассоциацию между хронической гипергликемией и накоплением липофусцина в нейронах, и позитивный эффект терапии иНГЛТ-2 типа.

Установлено, что количество микроглиоцитов в зоне stratum radiatum области CA1 гиппокампа в группах «СД» и «СД+МЕТ» достоверно больше, чем у здоровых животных, в то время как терапия высокоселективным иНГЛТ-2 типа эмпаглифлозином приводила к уменьшению количества данных иммунопозитивных клеток (Рисунок 8).

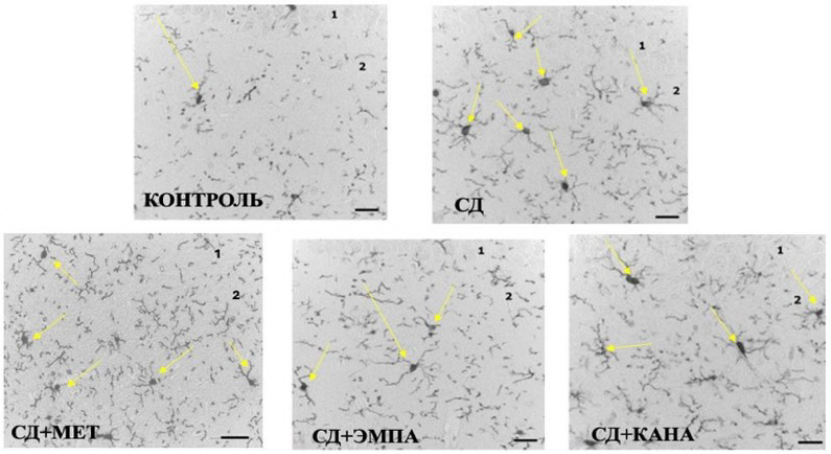


Рисунок 8 – Количество Iba-1-иммунопозитивных клеток на 1 мм^2 в зоне stratum radiatum области CA1 гиппокампа

Примечание: «Контроль» – здоровые животные; «СД» – самцы с сахарным диабетом 2 типа без лечения; «СД+ЭМПА» – самцы с сахарным диабетом 2 типа на терапии эмпаглифлозином; «СД+МЕТ» – самцы с сахарным диабетом 2 типа на терапии метформином; «СД+КАНА» – самцы с сахарным диабетом 2 типа на терапии канаглифлозином; масштабный отрезок равен 20 мкм, ув. х40; стрелки указывают на тела микроглиоцитов; * – $p < 0,05$ по сравнению с группой «Контроль»; § – $p < 0,05$ по сравнению с группой «СД»; p – уровень статистической значимости

Полученные результаты позволили сделать вывод о том, что одним из возможных механизмов нейропротективного действия эмпаглифлозина может быть противовоспалительный эффект, реализующийся преимущественно через НГЛТ-2 типа. Для низкоселективного канаглифлозина степень активации микроглии была аналогична таковой при терапии метформином.

В совокупности, полученные результаты свидетельствуют о нейропротективном действии иНГЛТ-2 типа в условиях СД 2 типа, реализуемом через снижение нейронального и глиального повреждения, уменьшение объема ишемического и реперфузионного поражения головного мозга, улучшение морфологического состояния нейронов гиппокампа, а также снижение активации микроглии.

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика больных сахарным диабетом 2 типа

По результатам скрининга 510 амбулаторных больных критериям включения соответствовали 169 пациентов с СД 2 типа (110 женщин, 59 мужчин) в возрасте от 40 до 72 лет: возраст мужчин составил 55 [47,5; 61,5] лет, женщин – 59 [51,0; 66,0] лет. Среди них 126 больных имели нецелевой уровень HbA1c, у 43 человек этот показатель соответствовал целевым значениям. Группу контроля составили 23 здоровых добровольца (16 женщин, 7 мужчин) в

возрасте 53,0 [50,0; 61,0] лет. Характеристика включенных в исследование больных в зависимости от степени компенсации углеводного обмена представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика больных сахарным диабетом 2 типа, включенных в исследование

Параметр	Больные СД 2 типа с целевым HbA1c (n=43)	Больные СД 2 типа с нецелевым HbA1c (n=126)	p
Пол, муж, n (%)	21 (48,8)	38 (30,2)	0,05
Возраст, лет	62 [54; 67]	59 [51; 67]	0,4
HbA1c, %	6,3 [6,0; 6,6]	8,00 [7,20; 8,9]	<0,001
Длительность СД, лет	5 [2; 10]	4 [1; 7]	0,4
Гипертоническая болезнь (ГБ), n (%)	20 (46,5)	64 (50,8)	0,7
Длительность ГБ, лет	10 [6; 13]	10 [1; 12]	0,1
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	14 (32,6)	58 (46,0)	0,2
Масса тела, кг	91 [81; 100]	93 [82; 108]	0,3
ИМТ, кг/м²	32,0 [29,8; 36,2]	33,4 [29,9; 36,3]	0,01
Нормальная масса тела, n (%) Избыточная масса тела, n (%) Ожирение I степени, n (%) Ожирение II степени, n (%) Ожирение III степени, n (%)	3 (9,3) 6 (14,0) 18 (41,9) 12 (27,9) 3 (7,0)	10 (7,9) 27 (21,4) 47 (37,3) 31 (24,6) 4 (3,2)	0,7
ДПНП, n (%)	20 (46,5)	27 (21,4)	0,06
Диабетическая ретинопатия, n (%)	5 (11,6)	27 (21,4)	0,2
Хроническая болезнь почек, n (%)	11 (25,6)	38 (30,2)	0,6
Курение, n (%)	1 (2,3)	6 (4,8)	0,7

Примечание: HbA1c – гликированный гемоглобин; СД – сахарный диабет; ГБ – гипертоническая болезнь; ИМТ – индекс массы тела; ДПНП – диабетическая периферическая нейропатия; p – уровень статистической значимости

Как видно из представленных данных, больные СД 2 типа с целевым и нецелевым уровнем HbA1c различались по уровню HbA1c ($p < 0,01$) и ИМТ ($p = 0,010$). По остальным клинико-анамнестическим показателям, включая возраст, длительность СД 2 типа, наличие ГБ, ишемической болезни сердца, а также по частоте микрососудистых осложнений, достоверных различий не выявлено (Таблица 1).

Больным с нецелевым уровнем HbA1c (n = 126) к терапии метформином были добавлены иНГЛТ-2 типа: канаглифлозин («МЕТ+КАНА», n = 62) или эмпаглифлозин («МЕТ+ЭМПА», n = 64). На фоне терапии иНГЛТ-2 типа, независимо от степени селективности препарата, к 3-му месяцу отмечалось снижение HbA1c в среднем на 1,0 % в группе «МЕТ+ЭМПА» и на 0,7 % в группе «МЕТ+КАНА» ($p < 0,05$), которое сохранялось на протяжении всего периода наблюдения. К 12-му месяцу уровень HbA1c в группе «МЕТ+КАНА» составил 6,3 [6,2; 6,4] % и был ниже, чем в группе «МЕТ+ЭМПА» – 6,8 [6,7; 6,9] % ($p < 0,05$); целевого уровня HbA1c достигли 83 % и 80 % больных соответственно (Рисунок 9).

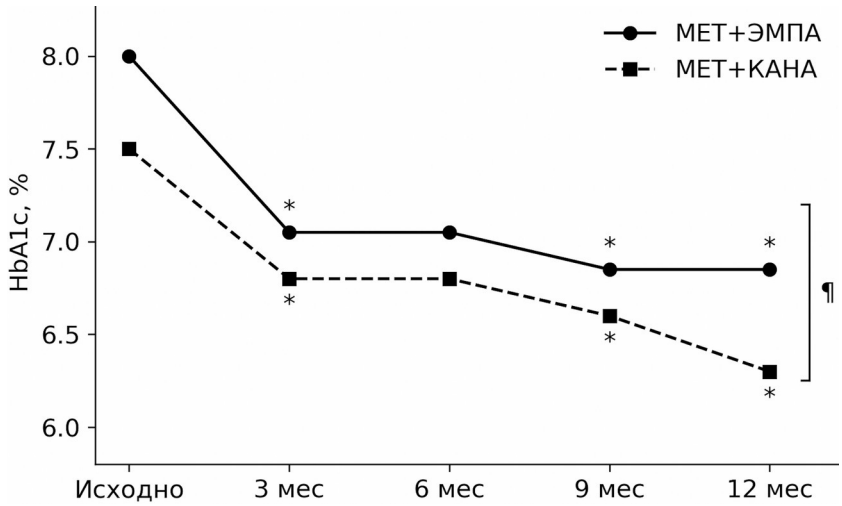


Рисунок 9 – Динамика гликированного гемоглобина у больных сахарным диабетом 2 типа на фоне терапии ингибиторами НГЛТ-2 типа

Примечание: «МЕТ+ЭМПА» – больные сахарным диабетом 2 типа на терапии метформином и эмпаглифлозином; «МЕТ+КАНА» – больные сахарным диабетом 2 типа на терапии метформином и канаглифлозином; HbA1c – гликированный гемоглобин; * – p < 0,05 по сравнению с исходным уровнем; ¶ – p < 0,05 между группами «МЕТ+КАНА» и «МЕТ+ЭМПА» на 12-м месяце наблюдения; p – уровень статистической значимости

Дополнительно была оценена динамика антропометрических показателей. В обеих группах к 12-му месяцу наблюдения масса тела, ИМТ, окружность талии и окружность бедер были ниже исходных значений (p < 0,05); снижения массы тела на 5 % и более достигли 51,1 % больных в группе «МЕТ+ЭМПА» и 53,2 % – в группе «МЕТ+КАНА» (p = 0,9). Таким образом, на фоне интенсификации сахароснижающей терапии как низкоселективным канаглифлозином, так и высокоселективным эмпаглифлозином отмечалось увеличение доли больных, достигших целевого уровня HbA1c, и сопоставимое снижение массы тела.

Показатели когнитивной функции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в зависимости от уровня гликемии и их динамика на фоне терапии ингибиторами НГЛТ-2 типа

Исходно у больных СД 2 типа – как с целевым, так и с нецелевым уровнем HbA1c – показатели по шкалам MMSE и MoCA были ниже, чем в контрольной группе (p < 0,01 и p < 0,001 по шкале MMSE; p < 0,001 и p < 0,001 по шкале MoCA соответственно). Наиболее низкие показатели когнитивного статуса отмечались у пациентов с нецелевым уровнем HbA1c (Рисунок 10).

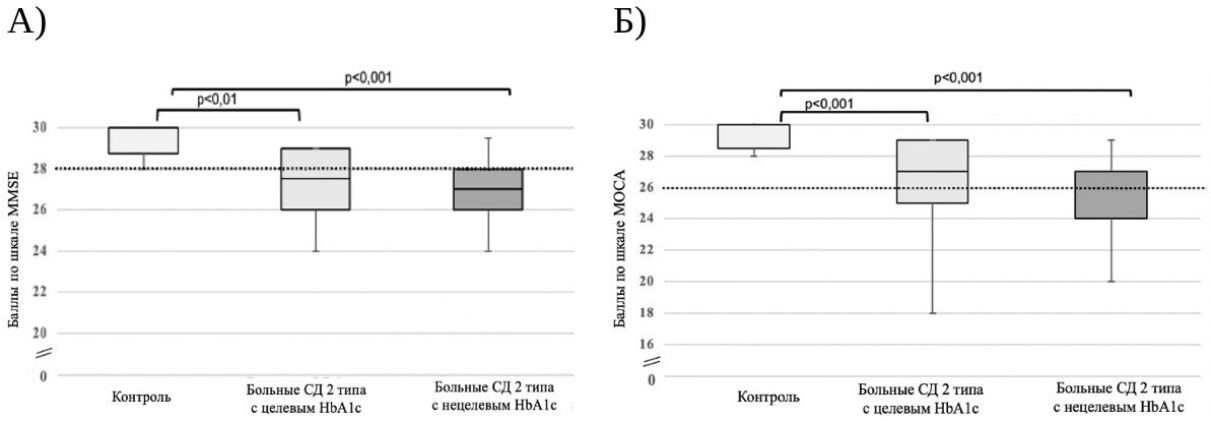


Рисунок 10 – Показатели когнитивного статуса больных сахарным диабетом 2 типа по шкале MMSE (А) и MoCA (Б) исходно

Примечание: MMSE – краткая шкала оценки психического статуса; MoCA – Монреальская шкала оценки когнитивных функций; пунктирная линия – пороговое значение нормы (MMSE ≥28 баллов, MoCA ≥26 баллов); отсутствие верхней границы означает совпадение максимального значения с верхним квартилем; p – уровень статистической значимости

На фоне терапии иНГЛТ-2 типа на всех этапах наблюдения (через 3, 6 и 12 месяцев терапии) отмечалось улучшение когнитивного статуса, согласно данным шкал MMSE и MoCA (Рисунок 11).

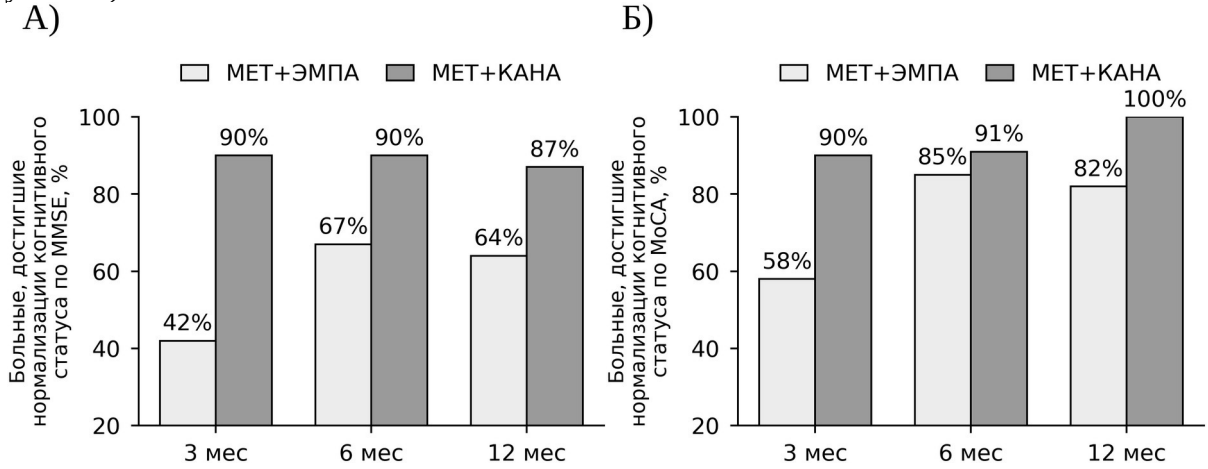


Рисунок 11 – Процент пациентов с сахарным диабетом 2 типа, достигших нормализации показателей когнитивного статуса по шкале MMSE (А) и MoCA (Б) на фоне терапии ингибиторами НГЛТ-2 типа

Примечание: «МЕТ+ЭМПА» – больные сахарным диабетом 2 типа на терапии метформином и эмпаглифлозином; «МЕТ+КАНА» – больные сахарным диабетом 2 типа на терапии метформином и канаглифлозином

Следует отметить, что доля пациентов, достигших нормализации когнитивного статуса к концу лечения составила от 87 до 100%, в зависимости от использованных шкал, и была выше в группе «МЕТ+КАНА» по сравнению с группой «МЕТ+ЭМПА» (Рисунок 11). Дополнительно, к завершению исследования показатели когнитивного статуса у пациентов группы «МЕТ+КАНА» не отличались от таковых в контрольной группе.

С целью оценки взаимосвязи между гликемическим контролем и когнитивным статусом был проведен корреляционный анализ. Исходно выявлена обратная корреляция между уровнем HbA1c и показателями когнитивного статуса по шкалам MMSE ($r = -0,21$; $p = 0,035$) и MoCA ($r = -0,22$; $p = 0,029$). По результатам многофакторного регрессионного анализа при поправке на пол, возраст и длительность СД 2 типа предикторами нормализации когнитивного статуса являлись добавление иНГЛТ-2 типа к терапии метформином (ОШ 4,6; 95% ДИ 1,34–16,24; $p = 0,015$) и достижение целевого уровня HbA1c на фоне лечения (ОШ 4,0; 95% ДИ 1,13–14,18; $p = 0,032$).

Динамика маркеров нейроглиального повреждения у больных сахарным диабетом 2 типа на фоне терапии ингибиторами НГЛТ-2 типа

Уровни НСЕ и нейроглиального белка S100BB у больных СД 2 типа были выше, чем в контрольной группе, независимо от степени компенсации углеводного обмена ($p < 0,001$). Уровень ЛЦН был повышен только при нецелевом HbA1c (7,34 [5,3; 16,3] нг/мл) и превышал значения как контрольной группы (4,00 [1,61; 5,70] нг/мл), так и группы больных с целевым HbA1c (4,50 [3,31; 13,0] нг/мл) ($p < 0,001$). Выявлена прямая корреляционная связь между исходным уровнем ЛЦН и уровнем HbA1c ($r = 0,343$; $p = 0,016$), а также обратная связь между уровнем ЛЦН и показателями шкалы MMSE ($r = -0,38$; $p = 0,012$).

Оценка изучаемых параметров в динамике на фоне терапии иНГЛТ-2 типа выявила ряд закономерностей (Рисунок 12).

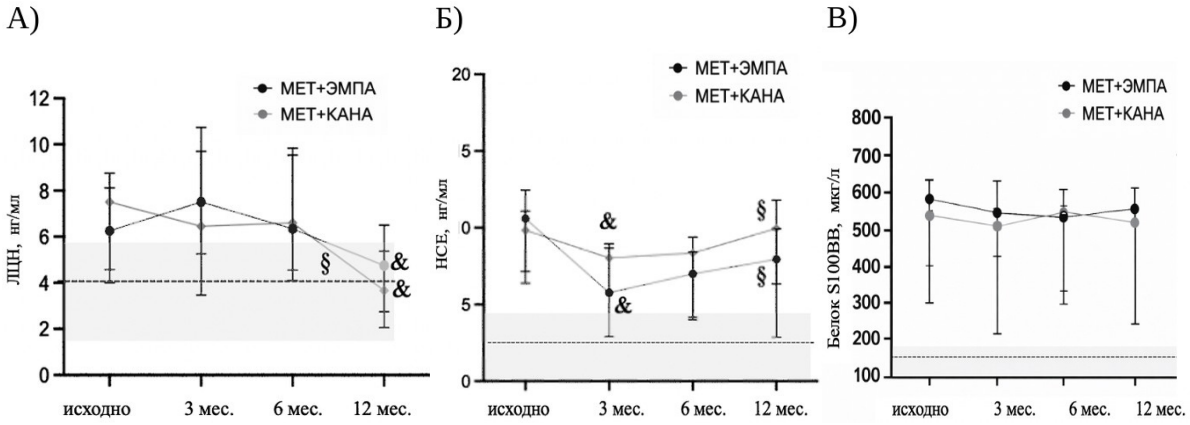


Рисунок 12 – Уровень легких цепей нейрофиламента, нейронспецифической енолазы и белка S100BB у больных сахарным диабетом 2 типа исходно и через 3, 6 и 12 месяцев терапии ингибиторами НГЛТ-2 типа

Примечание: (А) уровень легких цепей нейрофиламента; (Б) уровень нейронспецифической енолазы; (В) уровень белка S100BB; HbA1c – гликированный гемоглобин; & – $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем и через 12 мес. наблюдения; § – $p < 0,05$ по сравнению с уровнем 6–12 мес. в группе «МЕТ+КАНА»; p – уровень статистической значимости

Так, на фоне терапии иНГЛТ-2 типа в обеих группах больных отмечалось снижение уровня ЛЦН к 12-му месяцу, в то время как снижение концентрации НСЕ наблюдалось к 3-му месяцу с дальнейшей стабилизацией показателя, а концентрация нейроглиального белка S100BB достоверно не изменялась на протяжении всего периода наблюдения. Дополнительно установлена взаимосвязь между изменением уровня НСЕ через 3 месяца терапии и динамикой HbA1c ($r = 0,465$; $p = 0,005$).

С целью определения оптимального порогового значения уровня ЛЦН, ассоциированного с улучшением когнитивного статуса на фоне терапии, был проведен ROC-анализ. Площадь под кривой составила 0,808 (95% ДИ 0,707–0,908; $p < 0,001$), оптимальное пороговое значение ЛЦН – 5,63 нг/мл при чувствительности 77 % и специфичности 81 %. Таким образом, уровень ЛЦН ≤ 5,63 нг/мл и добавление иНГЛТ-2 типа к терапии метформином были ассоциированы с наибольшим вкладом в вероятность улучшения когнитивного статуса.

Структурно-функциональные изменения головного мозга у больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от уровня гликемии и их динамика на фоне терапии ингибиторами НГЛТ-2 типа

Всем пациентам была выполнена МРТ головного мозга с оценкой структурных изменений белого и серого вещества по шкале Fazekas, наличия множественных очагов глиоза, состояния периваскулярных и ликворных пространств, признаков атрофии и постишемических изменений. Исходно значимые различия между группами были установлены по одному показателю: множественные очаги глиоза выявлялись чаще у больных с нецелевым уровнем HbA1c (62,5 % и 29,4 % соответственно; $p < 0,05$). Через 6 месяцев терапии иНГЛТ-2 типа признаков прогрессирования структурных изменений не зарегистрировано, новые очаги глиоза не были выявлены ни в одном наблюдении.

Анализ данных фМРТ в различных областях мозга показал, что для пациентов с СД 2 типа с неудовлетворительным контролем гликемии по сравнению с пациентами с целевым уровнем HbA1c характерны значимые изменения функциональной коннективности, включая усиление связей между задним отделом поясной извилины и правой частью средней лобной извилины, а также между задним отделом поясной извилины и левой частью 10-й зоны мозжечка. Выявленные изменения могут быть проявлением компенсаторной напряженности и указывать на возможное усиление процессов, связанных с мотивацией и принятием решений на фоне неудовлетворительного контроля гликемии (Рисунок 13).

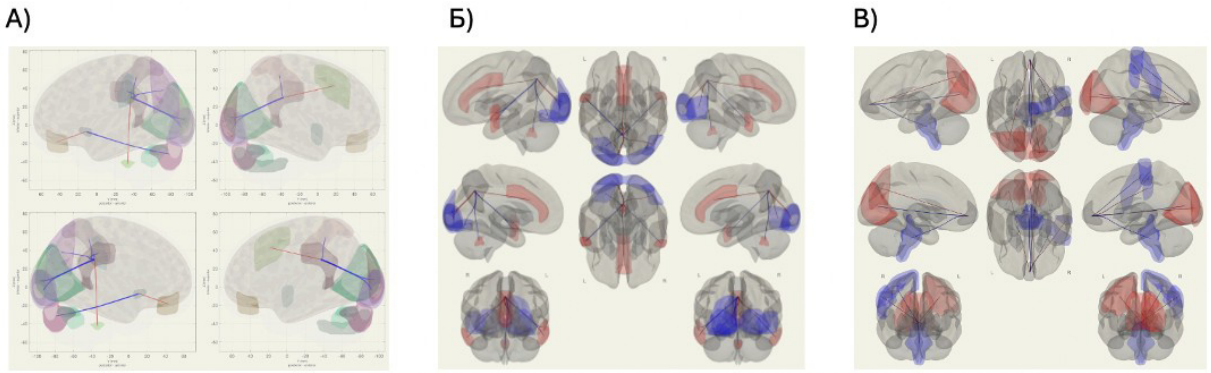


Рисунок 13 – Различия функциональной коннективности между больными сахарным диабетом 2 типа с целевым и нецелевым уровнем гликированного гемоглобина

Примечание: (А) общая оценка коннективности всех областей головного мозга; (Б) медиальная префронтальная кора головного мозга; (В) задние отделы поясной извилины головного мозга

Через 6 мес. терапии иНГЛТ-2 типа установлено ослабление компенсаторной напряженности в виде улучшения таламокортикальной регуляции, нормализации патологической функциональной связности первичной зрительной коры и восстановления более сегрегированной функциональной организации головного мозга (Рисунок 14).

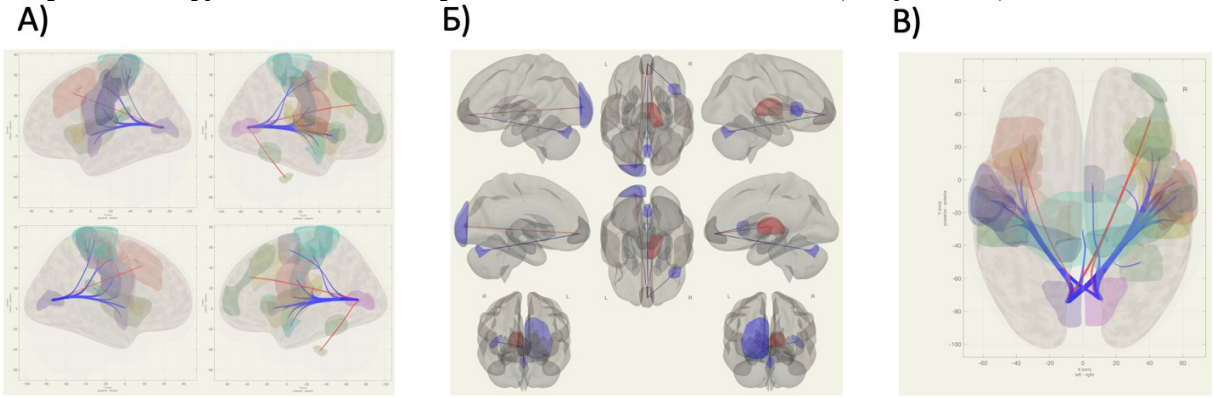


Рисунок 14 – Различия в функциональной коннективности у больных сахарным диабетом 2 типа на фоне терапии ингибиторами НГЛТ-2 типа по сравнению с исходными данными

Примечание: (А) все области головного мозга; (Б) медиальная префронтальная кора головного мозга; (В) задние отделы поясной извилины головного мозга

Таким образом, у больных СД 2 типа структурные изменения тканей головного мозга преимущественно ассоциированы с уровнем гликемического контроля и проявляются большей распространенностью очагов глиоза при нецелевом уровне HbA1c. Через 6 месяцев терапии иНГЛТ-2 типа признаков прогрессирования структурных изменений не выявлено. Функциональные изменения, зарегистрированные по данным фМРТ, носили динамический характер, что позволяет предположить связь функциональной организации нейронных сетей как с параметрами гликемического контроля, так и с приемом иНГЛТ-2 типа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Растущая заболеваемость сахарным диабетом 2 типа в мире значительно увеличивает нагрузку на систему здравоохранения за счет как хронических макро- и микрососудистых осложнений, так и коморбидных заболеваний. Следует отметить, что выбор современных сахароснижающих препаратов, включая ингибиторы НГЛТ-2 типа, на сегодняшний день основан на их кардио- и нефропротективном эффекте без учета их влияния на другие органы и системы, включая ткань головного мозга, что диктует необходимость проведения исследований в этой области.

Результаты проведенного экспериментального исследования позволили на основе анализа биохимических маркеров и гистоморфометрических данных напрямую сопоставить нейропротективные эффекты ингибиторов НГЛТ-2 типа различной селективности

(эмпаглифлозина и канаглифлозина). Установлено, что применение ингибиторов НГЛТ-2 типа, независимо от селективности препарата, в условиях экспериментального сахарного диабета 2 типа сопровождается уменьшением объема поражения мозга, оксидативного стресса, выраженности асептического воспаления и улучшением морфологии нейронов.

Изменения концентрации нейроглиальных маркеров, улучшение когнитивного статуса, а также отсутствие прогрессирования структурных изменений в тканях головного мозга и улучшение связи функциональной организации нейронных сетей, позволили доказать вклад ингибиторов НГЛТ-2 типа в модуляцию функциональных характеристик головного мозга при лечении больных сахарным диабетом 2 типа.

Таким образом, результаты проведенного исследования расширяют представления о плейотропных эффектах иНГЛТ-2 типа и обосновывают целесообразность дальнейшего изучения их роли в модификации структурно-функциональных изменений головного мозга при сахарном диабете 2 типа.

ВЫВОДЫ

1. В экспериментальной модели сахарного диабета 2 типа у крыс стока Wistar хроническое и острое нарушения мозгового кровообращения характеризуются повышенным уровнем нейроглиальных маркеров, выраженным неврологическим дефицитом и бóльшим объемом инфаркта головного мозга по сравнению с животными без сахарного диабета.

2. Терапия ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа различной степени селективности у крыс стока Wistar с сахарным диабетом 2 типа в условиях хронического и острого нарушения мозгового кровообращения оказывает сопоставимый нейропротективный эффект в виде снижения концентрации маркеров нейроглиального повреждения, уменьшения неврологического дефицита, выраженности асептического воспаления и объема повреждения головного мозга, а также улучшения морфологии нейронов.

3. Для больных сахарным диабетом 2 типа, независимо от гликемического контроля, характерно снижение когнитивного статуса, повышение маркеров нейроглиального повреждения (нейроглиального белка S100BB, легких цепей нейрофиламента, нейронспецифической енолазы) в сыворотке крови, а также формирование морфофункциональных изменений головного мозга.

4. Применение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа различной степени селективности у больных сахарным диабетом 2 типа в течение 12 месяцев ассоциировано с улучшением гликемического профиля, снижением массы тела, улучшением когнитивного статуса, уменьшением концентрации легких цепей нейрофиламента как маркера нейроглиального повреждения и изменением функциональной коннективности головного мозга.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для выявления ранних признаков хронического нарушения мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом 2 типа рекомендуется выполнение магнитно-резонансной томографии головного мозга с дополнением функциональной магнитно-резонансной томографии и определением нейромаркеров (легких цепей нейрофиламента, нейронспецифической енолазы, нейроглиального белка S100BB).

2. Следует учитывать, что хроническое нарушение мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом 2 типа ассоциировано с нецелевым уровнем гликированного гемоглобина, что требует своевременной интенсификации сахароснижающей терапии. Больным сахарным диабетом 2 типа очень высокого кардиоваскулярного риска целесообразно проведение скрининга когнитивных нарушений с использованием Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA) и краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE).

3. Результаты проведенного клинико-экспериментального исследования позволяют рассматривать ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, независимо от степени селективности, в качестве препаратов с нейропротективным потенциалом у больных сахарным диабетом 2 типа с хронической цереброваскулярной болезнью, что следует учитывать при выборе сахароснижающей терапии, согласно действующим клиническим рекомендациям.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

На основании проведенного клинико-экспериментального исследования и выявленных закономерностей можно обосновать следующие направления для дальнейших разработок. Перспективным представляется продолжение изучения молекулярных механизмов нейропротективного действия ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, факторов риска и методов коррекции нарушений мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом 2 типа. С этой целью необходимо выполнение как экспериментальных исследований с расширенным иммуногистохимическим анализом ткани головного мозга, так и длительных проспективных наблюдений за пациентами с сахарным диабетом 2 типа, в том числе перенесшими острое нарушение мозгового кровообращения, для разработки персонифицированного подхода к профилактике цереброваскулярных осложнений.

СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Сравнительное исследование нейропротективных свойств ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / А.В. Мурашева, Т.Л. Каронова, О.С. Фукс [и др.] // Сахарный диабет. – 2025. – Т. 28, № 2. – С. 187–197.

2. Высокоселективный ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 типа эмпаглифлозин как средство защиты головного мозга в условиях хронической недостаточности мозгового кровообращения (клинико-экспериментальное исследование) / А.В. Симаненкова, О.С. Фукс, Н.В. Тимкина [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2024. – Т. 70, № 4. – С. 44–56.

3. SGLT-2 Inhibitors' and GLP-1 Receptor Agonists' Influence on Neuronal and Glial Damage in Experimental Stroke / A. Murasheva, O. Fuks, N. Timkina [et al.] // Biomedicines. – 2024. – Vol. 12, № 12. – P. 2797.

4. Сравнительное исследование нейропротективного потенциала арГПП-1 (инъекционных препаратов семаглутида Семавик® и Оземпик®) при экспериментальном ишемическом инсульте / Т.Л. Каронова, А.В. Мурашева, Н.В. Тимкина [и др.] // Медицинский совет. – 2024. – № 18 (16). – С. 163–170.

5. Microglia Involvement into Acute and Chronic Brain Damage in Diabetic Rats: Impact of GLP-1RA and SGLT-2i / A. Simanenkova, O. Fuks, N. Timkina [et al.] // Frontiers in Bioscience (Landmark Ed). – 2024. – Vol. 29, № 7. – P. 265.

6. Высокоселективный ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 типа эмпаглифлозин как средство защиты головного мозга в условиях хронической недостаточности мозгового кровообращения / О.С. Фукс, А.В. Симаненкова, Н.В. Тимкина [и др.] // Consilium Medicum. – 2023. – Т. 25, № 4. – С. 247–252.

7. Нейропротективные эффекты сахароснижающих препаратов на модели фокальной ишемии-реперфузии головного мозга у крыс / А.В. Симаненкова, О.С. Фукс, Н.В. Тимкина [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2023. – Т. 29, № 6. – С. 579–592.

8. An Experimental Study of the Neuroprotective Effect of Sodium–Glucose Cotransporter Type 2 Inhibitors / A.V. Simanenkova, O.S. Fuks, N.V. Timkina [et al.] // Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology. – 2022. – Vol. 58, № 5. – P. 1540–1553.

9. Экспериментальное исследование нейропротективного эффекта ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа / А.В. Симаненкова, О.С. Фукс, Н.В. Тимкина [и др.] // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2022. – Т. 109, № 9. – С. 1222–1238.

10. Механизмы нейропротективного эффекта агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа при экспериментальном остром и хроническом повреждении головного мозга / А.В. Мурашева, О.С. Фукс, Н.В. Тимкина [и др.] // Персонализированная медицина в эндокринологии: от фундаментальной науки до практического здравоохранения: сборник тезисов XI (XXXII) Национального конгресса эндокринологов с международным участием. – М., 2026. – С. 125.

11. Липофусцин как маркер нейронального повреждения при сахарном диабете (экспериментальное исследование) / О.С. Фукс, А.В. Мурашева, Н.В. Тимкина [и др.] // Сахарный диабет – неинфекционная пандемия XXI века. Макро- и микрососудистые осложнения. Вопросы междисциплинарного взаимодействия: сборник тезисов X (XXXI) Национального диабетологического конгресса с международным участием. – М., 2025. – С. 358.

12. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 как средства защиты головного мозга у больных сахарным диабетом 2 типа / А.В. Мурашева, О.С. Фукс, Н.В. Тимкина [и др.] // Сахарный диабет – неинфекционная пандемия XXI века. Макро- и микрососудистые осложнения. Вопросы междисциплинарного взаимодействия: сборник тезисов X (XXXI) Национального диабетологического конгресса с международным участием. – М., 2025. – С. 90.

13. Нейротропные эффекты агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида 1 типа и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа при экспериментальном ишемическом инсульте / А.В. Симаненкова, О.С. Фукс, Н.В. Тимкина [и др.] // Фундаментальная и клиническая диабетология в 21 веке: от теории к практике: сборник тезисов IV конференции по лечению и диагностике сахарного диабета. – М., 2024. – С. 87.

14. Neurotropic properties of high- and low-selective sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors in type 2 diabetic patients / A. Simanenkova, O. Fuks, N. Timkina [et al.] // Endocrine Abstracts. – 2023. – Vol. 90. – EP231.

15. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 как средство защиты головного мозга у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / А.В. Симаненкова, О.С. Фукс, Н.В. Тимкина [и др.] // Фундаментальная и клиническая диабетология в 21 веке: от теории к практике: сборник тезисов III конференции по лечению и диагностике сахарного диабета. – М., 2023. – С. 88.

16. Сравнительное изучение нейропротективных свойств высоко- и низкоселективных ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа / А.В. Симаненкова, О.С. Фукс, Н.В. Тимкина [и др.] // Фундаментальная и клиническая диабетология в 21 веке: от теории к практике: сборник тезисов конференции по лечению и диагностике сахарного диабета. – М., 2022. – С. 109.

17. Способ моделирования острого нарушения мозгового кровообращения при экспериментальном сахарном диабете / О.С. Фукс, А.В. Симаненкова, Н.В. Тимкина [и др.] // Российский патент. – № 2024140107 (27.12.2024).