Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Каронова Татьяна Леонидовна
доктор медицинских наук, профессор

Санкт-Петербург – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....4
ГЛАВА 1. МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....17
1.1 Особенности повреждения головного мозга в условиях гипергликемии.....19
1.2 Маркеры нейроглиального и нейродегенеративного повреждения при сахарном диабете 2 типа.....22
1.3 Плейотропные эффекты ингибиторов НГЛТ-2 типа.....27
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....34
2.1 Экспериментальная часть исследования.....34
2.1.1 Дизайн исследования.....34
2.1.2 Описание эксперимента.....36
2.2 Клиническая часть исследования.....39
2.2.1 Характеристика популяции пациентов и дизайн исследования.....40
2.2.2 Клинические методы исследования.....43
2.2.3 Лабораторные методы исследования.....44
2.2.4 Инструментальные методы исследования.....45
2.3 Статистический анализ.....46
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....48
3.1 Результаты экспериментального исследования.....48
3.1.1 Маркеры нейроглиального повреждения у крыс стока Wistar с сахарным диабетом 2 типа.....49
3.1.2 Оценка неврологического дефицита и объема повреждения мозга у крыс стока Wistar с сахарным диабетом 2 типа.....52
3.1.3 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.....53
3.2 Результаты клинического исследования.....58

3.2.1 Общая характеристика больных сахарным диабетом 2 типа.....58
3.2.2 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.....65
3.2.3 Динамика маркеров нейроглиального повреждения у больных сахарным диабетом 2 типа на фоне терапии ингибиторами НГЛТ-2 типа.....67
3.2.4 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.....73
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....78
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....88
ВЫВОДЫ.....89
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....90
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....91
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....92
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....94
ПРИЛОЖЕНИЕ А. Монреальская шкала оценки когнитивных функций.....122
ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Краткая шкала оценки психического статуса.....125

ВВЕДЕНИЕ

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 [109]. 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 диабета [27]. 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 [146]. 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 [1, 27, 117]. 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) [27, 37, 76, 173]. В то время как нейропротективные эффекты описаны в основном только для длительно действующих арГПП-1 [51], 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 [76], а данные исследования CANVAS, продемонстрировали снижение риска только геморрагического инсульта на фоне терапии канаглифлозином [47].

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 [131, 172]. 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 [130, 158], 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 (РКИ), 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 [130, 158], уменьшают активацию микроглии, а также способны модулировать функцию митохондрий и инфламмасомный каскад [87]. 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 [130]. 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 [83], CANVAS Program [47], CREDENCE [48], DECLARE–TIMI 58 [59], VERTIS-CV [52] и DAPA-CKD [63], 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 [174], 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 [35, 157]. 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 [130, 168].

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 острого 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 бо́льший 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 ингибиторов 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.

ГЛАВА 1. МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Сахарный диабет 2 типа остается одной из ключевых проблем современного здравоохранения и представляет собой одну из ведущих причин преждевременной смертности и инвалидизации в мире. По данным 11-го издания Diabetes Atlas Международной федерации диабета (IDF, 2025 г.), в мире насчитывается около 589 млн взрослых (в возрасте 20–79 лет) с сахарным диабетом, что соответствует примерно 1 случаю на 9 человек взрослого населения, при этом значительное число пациентов относится к трудоспособному возрасту [109]. Подавляющее большинство из них имеют СД 2 типа. В 2024 г. заболевание было связано примерно с 3,4 млн случаев смертей. Мировые эпидемиологические тенденции свидетельствуют о дальнейшем увеличении числа пациентов с СД 2 типа в ближайшие десятилетия, так к 2050 г. прогнозируется увеличение числа взрослых с диабетом до 853 млн, то есть 1 из 8 взрослых будет иметь диагноз сахарного диабета [27, 89, 109].

Масштаб распространенности СД в Российской Федерации (РФ) подтверждается данными Федерального регистра СД. По состоянию на 01.01.2024 г. на диспансерном учете состояло более 5,55 млн пациентов, из которых около 93 % имели СД 2 типа. Отмечается устойчивая тенденция к росту числа зарегистрированных случаев заболевания, что отражает как увеличение истинной распространенности диабета, так и улучшение выявляемости за счет внедрения скрининговых программ и повышения доступности лабораторной диагностики [17]. Одновременно с этим, согласно модели IDF Diabetes Atlas, в РФ в 2024 г. насчитывалось около 7,6 млн взрослых (в возрасте 20–79 лет) с СД. Эта величина получена на основании международных моделей популяционного прогнозирования и превышает данные Федерального регистра СД, что отражает вклад невыявленных случаев заболевания и методологические различия между регистрационными и эпидемиологическими подходами к оценке распространенности [109].

Нарушение мозгового кровообращения остается одной из ведущих причин смертности и утраты трудоспособности у пациентов с СД 2 типа [66, 108, 193]. В мета-анализе Emerging Risk Factors Collaboration показано, что наличие СД ассоциировано с двукратным увеличением риска сосудистой смерти [79], а в последующем установлена независимая связь между уровнем глюкозы крови натощак с риском смерти от сердечно-сосудистых и других причин [80].

Современные обзоры и мета-анализы демонстрируют повышение риска инсульта в 1,5–2 раза у больных СД [67]. Так, в популяционном исследовании A. D. Shah и соавт. показано значительное увеличение риска сердечно-сосудистых событий, включая инсульт, у пациентов с СД 2 типа [193]. Следует отметить тот факт, что относительный риск оказался выше для ишемического инсульта и он был ассоциирован с увеличением длительности СД [146]. Кроме этого, результаты China National Stroke Registry продемонстрировали, что наличие СД достоверно увеличивало вероятность неблагоприятного исхода в течение шести месяцев наблюдения после постановки диагноза ишемического инсульта [66].

В РФ цереброваскулярные заболевания продолжают занимать одно из ведущих мест в структуре всех причин смертности больных. В 2023 г. болезни системы кровообращения обеспечивали около 46% общей смертности, из которых приблизительно 14% приходилось на цереброваскулярную патологию, включая инсульт. Отдельно, СД, как основная причина смерти в РФ в 2023 г., был зарегистрирован у 48 469 человек, что составило прирост на 14,4% [16]. Согласно результатам исследования Global Burden of Disease 2019, показатель летальности, обусловленный цереброваскулярными катастрофами, в РФ характеризовался одним из наиболее высоких значений среди стран группы G20, составляя около 140 случаев на 100 000 населения [108]. Эти данные находят подтверждение в международных статистических публикациях Организации экономического сотрудничества и развития [137].

Помимо повышения риска острых цереброваскулярных событий, для СД 2 типа характерно повреждение микрососудистого русла головного мозга, что может способствовать развитию и прогрессированию хронической ишемии головного

мозга. Так, по данным H. S. Markus и соавт., наличие СД ассоциировано с более выраженными проявлениями болезни мелких сосудов головного мозга [119]. Вместе с тем, в работе D. Q. Wang и соавт. установлена связь между СД 2 типа и нарастанием структурных изменений белого вещества головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии, отражающих микрососудистое поражение [152]. По мнению экспертов, такие изменения имеют клиническое значение. Так, C. Moran и соавт. выявили связь между структурными изменениями белого вещества у пациентов с диабетом с когнитивным дефицитом [194], а V. Srikanth и соавт., обобщив имеющиеся результаты исследований, выделили СД 2 типа как самостоятельный фактор риска развития когнитивной дисфункции [192].

Как известно, ежегодные затраты на лечение СД составляют сотни миллиардов долларов [109]. Инсульт, представляющий собой одно из наиболее серьезных сосудистых осложнений, влечет за собой дополнительное увеличение расходов, обусловленное как прямыми тратами, так и дополнительными социально-экономическими издержками [108, 137].

Таким образом, в условиях роста числа больных СД 2 типа трудоспособного возраста и устойчивого повышения риска развития как острых, так и хронических форм цереброваскулярных заболеваний, а также значительных затрат на лечение и реабилитацию данной категории пациентов, проблема профилактики, раннего выявления сосудистых осложнений, оптимизации базисной терапии и снижения смертности сохраняет исключительную клинико-социальную значимость.

1.1 Особенности повреждения головного мозга в условиях гипергликемии

Нарушение мозгового кровообращения у больных СД 2 типа обусловлено комплексом взаимосвязанных патогенетических механизмов, включающих метаболические, гемодинамические, нейроваскулярные и воспалительные процессы [104, 106, 123].

В настоящее время ХНМК, рассматриваемая как хроническая ишемия головного мозга, является одной из наиболее распространенных форм

цереброваскулярной патологии у пациентов пожилого возраста, часто сопряженной с СД 2 типа. По данным отечественных источников, распространенность хронической ишемии головного мозга среди лиц пожилого возраста достигает примерно одной трети [14, 19, 141, 201], тогда как наличие СД 2 типа ассоциировано с повышенным риском когнитивного снижения, деменции и более неблагоприятных цереброваскулярных исходов [8, 41, 123]. Вместе с тем, как показали результаты когортных исследований, цереброваскулярное поражение может выявляться и у лиц более молодого возраста. Так, у больных СД 2 типа в возрасте 50–64 лет нарушения когнитивных функций и структурные изменения белого вещества головного мозга сопоставимы по тяжести с изменениями у пожилых людей без СД [65, 123].

При рассмотрении патогенетических механизмов формирования нарушений со стороны головного мозга часто используется понятие нейрососудистой единицы, под которой понимают функциональный комплекс, объединяющий нейроны, астроциты, перициты и клетки эндотелия микрососудов, и который обеспечивает согласованность между метаболическими потребностями мозга и перфузией [106]. Для больных СД 2 типа характерно нарушение нейрососудистой сопряженности, проявляющейся в снижении реактивности артериол на локальные метаболические стимулы, а также в ухудшении доставки кислорода и глюкозы в активные зоны мозга. Такие изменения напрямую ассоциированы с когнитивным дефицитом и повышенным риском развития хронической ишемии мозга [106, 123, 204].

Хорошо известно, что хроническая гипергликемия приводит к активации полиолового пути метаболизма глюкозы, повышению внутриклеточной концентрации сорбитола и фруктозы, что сопровождается осмотическим стрессом и снижением продукции оксида азота (NO) [45, 97]. Дефицит NO и активация эндотелина-1 способствуют вазоконстрикции, нарушению нормальной вазомоторной реакции и ауторегуляции мозгового кровотока. Кроме того, повышение продукции активных форм кислорода в условиях гипергликемии приводит к инициации перекисного окисления липидов и повреждению клеточных макромолекул [97, 104]. Сочетание нарастания оксидативного стресса и увеличения

воспалительных медиаторов способствует развитию эндотелиальной дисфункции, повышению адгезии и агрегации тромбоцитов и усилению тромбогенности [98, 161], что позволяет рассматривать данный механизм как одно из ключевых звеньев патогенеза цереброваскулярных осложнений.

Дополнительно, в условиях хронической гипергликемии в тканях происходит накопление конечных продуктов гликирования (AGEs), которые, взаимодействуя со специфическими рецепторами RAGE (receptor for advanced glycation end-products), активируют каскад воспалительных реакций, включая ядерный фактор «каппа B» (NF-κB) [24, 148]. Активация последнего влечет за собой увеличение экспрессии провоспалительных цитокинов, молекул адгезии и повышение проницаемости сосудистой стенки. Следует отметить, что избыточное накопление AGEs ассоциируется с утолщением базальной мембраны, потерей эластичности сосудов и снижением адаптивной способности мозгового кровотока [45, 94].

Нарушение целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) может быть еще одним из ключевых механизмов повреждения нервной ткани у больных СД. Установлено, что повышенный уровень глюкозы ассоциирован с ослаблением межэндотелиальных контактов, повышением экспрессии матриксных металлопротеиназ и увеличением экстравазации белков в мозговую ткань, что, в свою очередь, способствует развитию вазогенного отека, активации астроцитов и микроглии, формированию хронического нейровоспаления [90, 98, 107, 135].

Микрососудистая патология головного мозга, проявляющаяся множественными очагами лейкоареоза, лакунарными инфарктами и микрокровоизлияниями, также имеет существенное значение в патогенезе повреждения головного мозга. Связь между выраженностью цереброваскулярной патологии и длительностью СД 2 типа подтверждена в ряде когортных исследований. Так, M. Brundel и соавт. при обследовании пациентов с СД 2 типа выявили значимое увеличение объема поражения белого вещества и частоты лакунарных инфарктов по сравнению с контрольной группой [53]. В то же время, D. Q. Wang и соавт. показали, что длительность СД 2 типа независимо ассоциирована с нарастанием изменений белого вещества [152]. Группа исследователей во главе с

Van Harten продемонстрировала, что у пациентов с СД 2 типа выраженность МРТ-параметров цереброваскулярной патологии коррелирует со степенью когнитивного дефицита [195]. Суммируя в обзоре имеющиеся данные, H. S. Markus и соавт. показали, что СД 2 типа может быть одним из ведущих модифицируемых факторов риска болезни малых сосудов головного мозга, а нормализация гликемического профиля важной мерой вторичной профилактики ее прогрессирования [119].

Кроме вышеописанных механизмов, необходимо учитывать и тот факт, что для больных СД 2 типа характерно ускоренное прогрессирование атеросклероза крупных мозговых артерий [113, 193], что ассоциировано с повышением риска окклюзии сонных и интракраниальных артерий, что может вносить существенный вклад в патогенез ишемического инсульта [67, 146].

Таким образом, механизмы нарушения мозгового кровообращения при СД 2 типа включают системные метаболические и локальные сосудистые процессы: активацию оксидативного стресса и воспаления, эндотелиальную дисфункцию, повреждение ГЭБ и нейрососудистой единицы, ускоренное развитие атеросклероза и микрососудистую патологию. Эти звенья формируют высокий риск как острых, так и хронических форм цереброваскулярной патологии, что объясняет высокую смертность и инвалидизацию пациентов с СД 2 типа.

1.2 Маркеры нейроглиального и нейродегенеративного повреждения при сахарном диабете 2 типа

Для объективной оценки повреждения центральной нервной системы при СД 2 типа в настоящее время активно изучаются биомаркеры, которые условно подразделяются на две группы: нейроглиальные, отражающие повреждение астроглии, активацию микроглии, нарушение проницаемости ГЭБ и развитие нейровоспаления, и нейродегенеративные, характеризующие повреждение нейронов и аксонов [34, 43, 180]. В клинической практике наибольшее значение приобрели циркулирующие маркеры, определяемые в крови и цереброспинальной жидкости: белок S100BB (S100 calcium-binding protein B, ββ-изоформа кальций-

связывающего белка S100), нейронспецифическая енолаза (НСЕ), легкие цепи нейрофиламента (ЛЦН), глиальный фибриллярный кислый белок (glial fibrillary acidic protein) и хитиназоподобный белок-1 (chitinase-3-like protein 1). В доклинических исследованиях дополнительно применяются морфологические показатели – кальций-связывающий адаптерный белок 1 как маркер активации микроглии (Ionized calcium-binding adapter molecule 1, Iba1) и липофусцин как индикатор хронического окислительного стресса [12, 178, 179].

Известно, что белок S100BB экспрессируется астроцитами периваскулярных зон и выполняет двойную роль: в физиологических концентрациях обеспечивает нейротрофическую поддержку, тогда как при повышении – реализует провоспалительные и проапоптотические эффекты через рецептор конечных продуктов гликирования RAGE и активацию NF-κB [42, 186]. Хроническая гипергликемия усиливает экспрессию RAGE в нейроваскулярной единице, что способствует накоплению S100BB и повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера [148]. Возможность поступления S100BB в периферический кровоток посредством преодоления ГЭБ обуславливает применение данного белка в качестве доступного маркера астроглиального повреждения [103, 142, 190]. В экспериментальных условиях A. Kubis-Kubiak и соавт. показали, что воздействие высоких концентраций глюкозы и инсулина нарушает секрецию S100BB астроцитами и изменяет нейрональный метаболизм [111]. В клинических наблюдениях H. Yu и соавт. при обследовании пациентов с СД 2 типа обнаружили ассоциацию между повышенным уровнем S100BB в сыворотке крови и выраженностью когнитивной дисфункции [112].

В проспективном исследовании J. Wallensten и соавт. была подтверждена ценность изучения динамики S100BB в сыворотке крови для оценки целостности ГЭБ [138].

Нейронспецифическая енолаза – цитоплазматический гликолитический фермент, присутствующий преимущественно в нейронах и нейроэндокринных клетках; ее высвобождение в кровоток служит маркером нейронального повреждения и нарушения целостности ГЭБ [154]. В своей работе J. Li и соавт.,

включавшие в исследование больных СД 2 типа, показали, что уровень НСЕ в сыворотке крови был достоверно выше у пациентов с диабетической периферической нейропатией и коррелировал с данными электронейромиографии [136]. Дополнительно, L. C. V. Pusarati и соавт. в поперечном исследовании подтвердили прямую зависимость между уровнем НСЕ и тяжестью нейропатии по шкале неврологического дефицита [31]. Кроме этого, Z.-W. Yu и соавт. показали, что повышенный уровень НСЕ ассоциирован с умеренными когнитивными расстройствами у пациентов с СД 2 типа и диабетической ретинопатией [102].

Легкие цепи нейрофиламента – структурный белок цитоскелета аксонов, концентрация которого в крови и цереброспинальной жидкости отражает степень нейроаксонального повреждения [177]. Внедрение технологии единичного счета молекул (Simoa – Single Molecule Array) позволило обеспечить аналитическую чувствительность на уровне пикограммов в миллилитре и открыло возможность серийного мониторинга ЛЦН в периферической крови [101, 126]. В ряде исследований, выполненных у больных СД 2 типа, впервые была показана связь СД с несколькими маркерами нейродегенерации, включая ЛЦН [194]. Также, R. N. Thota и соавт. в популяционном исследовании продемонстрировали, что концентрация ЛЦН в плазме крови ассоциирована с наличием СД 2 типа и показателями гликемического контроля [33]. В дополнение к этому, интересны результаты работы N. Marutani и соавт., которые при проспективном наблюдении показали, что повышенный уровень ЛЦН в плазме крови предшествует манифестации умеренных когнитивных расстройств [144]. Помимо этого, в популяционной выборке была установлена связь биомаркеров нейродегенерации, включая ЛЦН, с СД и ожирением [26], а также повышенный риск общей и сердечно-сосудистой смертности при сочетании высокого уровня ЛЦН и СД 2 типа [200]. Необходимо отметить, что на уровень ЛЦН оказывают существенное влияние возраст и снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации, в связи с чем требуется учет этих факторов при интерпретации результатов у больных с диабетической нефропатией [25, 125, 153, 183].

Хорошо известно, что ключевую роль в развитии нейровоспаления при СД 2 типа играет микроглия, представленная резидентными иммунными клетками мозга, являющимися главными эффекторами нейровоспалительных реакций [105, 128]. Активация микроглии оценивается иммуногистохимически по экспрессии белка Iba1, присутствующего в цитоплазме и тонких ветвящихся отростках покоящейся микроглии. Установлено, что при патологической активации наблюдается ретракция отростков, трансформация в амебоидную форму и нарастание иммунореактивности к Iba1 [10, 12]. Значимый вклад в разработку методологии иммуногистохимической идентификации микроглии внесен коллективом лаборатории функциональной морфологии центральной и периферической нервной системы ФГБУН «Институт экспериментальной медицины» (Санкт-Петербург) под руководством профессора РАН Д. Э. Коржевского. В экспериментальных работах этих исследователей описаны как структурные, так и функциональные особенности микроглии в норме и при патологии на моделях животных и постмортальном материале, а также представлены методические подходы к использованию маркера Iba1 для идентификации микроглиальных клеток [10, 12]. Следует подчеркнуть, что указанные исследования выполнены на животных без нарушения углеводного обмена, тем не менее разработанная методологическая база может использоваться и при изучении метаболических нарушений. В систематическом обзоре M. Vargas-Soria и соавт. показано, что сахарный диабет сопровождается изменением морфологии и функционального состояния микроглии, усилением ее провоспалительной активации и нарушением регуляции нейровоспалительного ответа [196]. Несмотря на убедительные экспериментальные данные, свидетельствующие в пользу повышения активности маркеров нейроглиального и нейродегенеративного повреждения при СД 2 типа, систематические клинические данные об их динамике на фоне современной сахароснижающей терапии фактически отсутствуют [130, 163, 164].

В доклинических исследованиях, наряду с биохимическими нейромаркерами, применяется и морфологическая оценка накопления

липофусцина – гетерогенного липопигмента, формирующегося в результате перекисного окисления ненасыщенных жирных кислот с последующей модификацией белков, углеводов и ионов металлов [178]. Известно, что образующиеся комплексы устойчивы к ферментативной деградации в лизосомах и прогрессивно накапливаются в цитоплазме в виде желтовато-коричневых гранул. В ряде исследований продемонстрировано, что липофусцин преимущественно откладывается в долгоживущих постмитотических клетках – нейронах, кардиомиоцитах и гепатоцитах [178, 179]. Эти данные позволяют рассматривать липофусцин как морфологический маркер клеточного старения и хронического окислительного стресса [145]. В условиях хронической гипергликемии активация гликирования и повышение продукции активных форм кислорода ускоряют формирование липофусцина: в экспериментальных моделях СД установлено интенсивное его отложение в нейронах, сопровождающееся усилением оксидативного стресса и снижением антиоксидантной защиты [199]. В клинических наблюдениях у больных СД зарегистрирована более высокая интенсивность аутофлуоресценции липофусцина в сетчатке, что рассматривается как ранний признак дегенеративных изменений и подтверждает связь оксидативного стресса с развитием диабетической ретинопатии [95, 147].

Таким образом, комплексное использование циркулирующих маркеров (S100BB, НСЕ, ЛЦН) и морфологических показателей (Iba1, липофусцин) позволяет охарактеризовать континуум церебральных изменений при СД 2 типа: от реактивного глиоза и нейровоспаления до аксонально-нейронального повреждения и снижения когнитивной функции. Совокупность экспериментальных и клинических данных подтверждает возможность применения данных показателей для ранней диагностики и мониторинга ассоциированной с СД церебропатии, а также для изучения нейропротективных эффектов современных сахароснижающих препаратов.

1.3 Плейотропные эффекты ингибиторов НГЛТ-2 типа

В настоящее время для лечения СД 2 типа применяется широкий спектр сахароснижающих препаратов, относящихся к различным фармакологическим классам: бигуаниды, производные сульфонилмочевины, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, тиазолидиндионы, иНГЛТ-2 типа и арГПП-1 [1, 117]. Согласно современным отечественным и международным клиническим рекомендациям, выбор сахароснижающей терапии определяется не только степенью гликемического контроля, но и наличием сопутствующей патологии: у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и хронической болезнью почек (ХБП) приоритет отдается препаратам с доказанными органопротективными свойствами [1, 11, 27, 117]. Двумя приоритетными классами, имеющими наиболее убедительную доказательную базу в отношении кардио- и нефропротекции, являются иНГЛТ-2 типа и арГПП-1, что определило их ведущую роль в современных алгоритмах лечения СД 2 типа [1, 27].

Вместе с тем, влияние иНГЛТ-2 типа и арГПП-1 на центральную нервную систему остается предметом активного изучения. Среди всех современных сахароснижающих препаратов доказанной способностью снижать риск ишемического инсульта обладают лишь отдельные представители арГПП-1. Известно, что рецепторы ГПП-1 обнаружены в ряде структур головного мозга – гиппокампе, коре и гипоталамусе, что может лежать в основе антиапоптотического, противовоспалительного и нейротрофического эффектов препаратов данного класса [88]. В клинических исследованиях кардиоваскулярных исходов арГПП-1 показали достоверное снижение риска ишемического инсульта: так, в LEADER лираглутид снижал риск на 14%, в SUSTAIN-6 семаглутид – на 39% [114, 160]. Кроме того, мета-анализ S. L. Kristensen и соавт, объединивший данные по нескольким представителям арГПП-1, показал суммарное снижение риска инсульта на 15% (отношение рисков (HR) 0,85; 95% ДИ 0,76–0,95) [51]. В отличие от арГПП-1, иНГЛТ-2 типа не продемонстрировали способности снижать риск инсульта по

данным мета-анализов кардиоваскулярных исходов [39, 72, 76, 169]. Однако, в настоящее время накапливаются единичные данные об их потенциальном нейропротективном эффекте [57, 174].

Наряду с иНГЛТ-2 типа и арГПП-1 потенциальное влияние на ЦНС изучалось и в отношении метформина – бигуанида, широко применяемого в лечении СД 2 типа. В работе S. Sharma и соавт. установлено, что метформин проникает через ГЭБ, причем в условиях кислородно-глюкозной депривации его транспорт возрастает [143]. Вместе с тем экспериментальные данные о влиянии метформина на ишемическое повреждение головного мозга остаются неоднозначными. Так, у T. Jiang и соавт. однократное введение метформина крысам за 24 ч до моделирования фокальной ишемии головного мозга сопровождалось уменьшением объема инфаркта, выраженности неврологического дефицита и апоптоза клеток мозга; протективный эффект связывали с предварительной индукцией аутофагии [23]. Напротив, по данным J. Li и соавт., полученным в аналогичной модели у мышей, уменьшение объема инфаркта отмечалось при трехнедельном введении метформина до моделирования ишемии, тогда как трехдневный курс приводил к увеличению зоны повреждения и накоплению лактата в ткани мозга [74]. Таким образом, результаты экспериментальных работ не позволяют считать церебральное действие метформина однозначно протективным: его направленность определялась схемой предшествующего введения препарата.

Известно, что основное действие иНГЛТ-2 типа реализуется за счет блокирования НГЛТ-2 типа, экспрессированного в апикальной мембране эпителиальных клеток сегментов S1–S2 проксимального извитого канальца нефрона, что приводит к снижению реабсорбции глюкозы и натрия и формированию глюкозурии и умеренного натрийуреза [13, 47, 48, 59, 63, 83]. Крупные РКИ – EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE–TIMI 58, CREDENCE, DAPA-CKD и EMPA-KIDNEY – продемонстрировали устойчивые кардио- и нефропротективные эффекты иНГЛТ-2 типа [47, 48, 59, 63, 81, 83]. Эти механизмы, по мнению ряда исследователей, могут быть связаны не только со

снижением HbA1c, что обусловило активный интерес к изучению плейотропных свойств данного класса препаратов [110, 197].

Как известно, одним из ключевых механизмов действия иНГЛТ-2 типа является восстановление тубулогломерулярной обратной связи при увеличении доставки натрия в зону macula densa, что приводит к снижению внутриклубочкового давления и уменьшению гиперфильтрации. На системном уровне терапия сопровождается умеренным снижением офисного и 24-часового артериального давления (в среднем на 3–4/1–2 мм рт. ст.), а также уменьшением сосудистой жесткости, повышением эластичности артериальной стенки, улучшением эндотелиальной функции и небольшим уменьшением массы тела за счет глюкозурии и осмотического диуреза [75, 77, 96].

Помимо этого, значимую роль в плейотропных эффектах ингибиторов НГЛТ-2 типа играет гипоурикемическое действие, формирующееся за счет усиления урикозурии и модификации пуринового обмена. Отмечается также повышение гематокрита и гемоглобина, связанное не только с гемоконцентрацией, но и с эритропоэтин-опосредованной стимуляцией эритропоэза и уменьшением канальцевой гипоксии [78, 140, 159, 189].

Особого внимания заслуживает влияние иНГЛТ-2 типа на вегетативную нервную систему. При том, что иНГЛТ-2 типа вызывают выраженный осмотический диурез и снижение объема циркулирующей крови, терапия не сопровождается компенсаторной тахикардией. Напротив, результаты клинических наблюдений и рандомизированных исследований с MSNA (Muscle sympathetic nerve activity, мышечная симпатическая нервная активность) указывают на снижение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы и изменение параметров вариабельности сердечного ритма, отражающих уменьшение его влияния на сердечно-сосудистую регуляцию. Эти особенности выгодно отличают иНГЛТ-2 типа от классических диуретиков и могут способствовать более стабильной церебральной перфузии [75, 150, 197].

Наряду с гемодинамическими эффектами, терапия иНГЛТ-2 типа оказывает влияние на липидный спектр крови. По данным рандомизированных клинических

исследований и мета-анализов, влияние иНГЛТ-2 типа на липидный спектр характеризуется умеренными количественными сдвигами: общий холестерин повышается примерно на 0,09 ммоль/л, липопротеины низкой плотности (ЛПНП) – на ~0,10 ммоль/л, липопротеины высокой плотности (ЛПВП) – на ~0,06 ммоль/л, тогда как уровень триглицеридов снижается на ~0,10 ммоль/л [166]. Результаты исследований по оценке липопротеиновых субфракций показали качественные различия между представителями класса иНГЛТ-2 типа. Так, при терапии дапаглифлозином отмечено уменьшение доли мелких плотных частиц ЛПНП на фоне относительного увеличения менее плотных субфракций и повышения уровня ЛПВП, тогда как для эмпаглифлозина было описано повышение концентрации ЛПНП и аполипопротеина В без существенных изменений частиц среднего диаметра [60, 73]. Предполагаемые механизмы влияния на показатели липидограммы могут включать усиление активности липопротеинлипазы, ускорение клиренса липопротеинов очень низкой плотности и снижение постпрандиальной гипертриглицеридемии [120, 133]. В практическом отношении такие изменения эффективно контролируются стандартной гиполипидемической терапией с достижением целевых показателей в виде ЛПНП <1,8 ммоль/л для первичной и <1,4 ммоль/л – для вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий [27].

Дополнительно, кардио- и нефропротективные эффекты иНГЛТ-2 типа подтверждены серией крупных РКИ. Так, в исследовании EMPA-REG OUTCOME эмпаглифлозин достоверно снижал риск 3-точечного MACE, при этом ключевой вклад вносило снижение сердечно-сосудистой смертности (HR 0,62; 95% ДИ 0,49–0,77) [83]. В программе CANVAS канаглифлозин уменьшал риск MACE (HR 0,86; 95% ДИ 0,75–0,97) [47]. В DECLARE–TIMI 58 дапаглифлозин снижал сочетанный показатель «сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу СН» (HR 0,83; 95% ДИ 0,73–0,95), главным образом за счет госпитализаций по поводу СН [59]. В многоцентровом рандомизированном исследовании DAPA-HF у больных со сниженной фракцией выброса левого желудочка риск комбинированной конечной точки «ухудшение сердечной недостаточности (СН) или смерть от сердечно-

сосудистых причин» снизился на 26% (HR 0,74; 95% ДИ 0,65–0,85) [64]. Схожие результаты были продемонстрированы в рамках исследования EMPEROR-Reduced, где риск «сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу СН» снизился на 25% (HR 0,75; 95% ДИ 0,65–0,86) [86]. Дополнительно, в исследовании EMPEROR-Preserved у больных с сохраненной/умеренно сниженной фракцией выброса (ФВ) снижение данного риска составило 21% (HR 0,79; 95% ДИ 0,69–0,90) за счет госпитализаций по поводу СН [85]. Эффективность у пациентов с сохраненной ФВ дополнительно подтверждена и в исследовании DELIVER (HR 0,82; 95% доверительный интервал 0,73–0,92) [61].

В популяции больных СД 2 типа с диабетической нефропатией в исследовании CREDENCE канаглифлозин показал снижение риска почечных событий и сердечно-сосудистой смертности [48]. В DAPA-CKD дапаглифлозин уменьшал прогрессирование ХБП и общую смертность (HR 0,69; 95% ДИ 0,53–0,88) [63]. По данным EMPA-KIDNEY эмпаглифлозин достоверно снижал риск почечных событий у пациентов с различными стадиями ХБП [81]. В исследовании SOLOIST-WHF сотаглифлозин значимо снижал риск сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности у пациентов с СД 2 типа на фоне острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности [175]. Примечательно, что в исследовании SCORED терапия сотаглифлозином ассоциировалась со значимым снижением частоты инсульта у пациентов с СД 2 типа и ХБП [174]. В популяции пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ) DAPA-MI и EMPACT-MI терапия иНГЛТ-2 типа улучшала кардиометаболические показатели, однако не приводила к снижению первичной комбинированной конечной точки [62, 82]. Современные мета-анализы подтверждают устойчивое уменьшение риска «сердечно-сосудистая смерть/госпитализация по поводу СН» и снижение MACE; вклад компонентов неодинаков и преимущественно связан с сердечно-сосудистой смертностью и событиями, связанными с СН, тогда как влияние на нефатальный ИМ в среднем нейтрально [37, 171]. Полученные данные определили место иНГЛТ-2 типа в современных клинических рекомендациях как

средств органопротекции при сердечной недостаточности и хронической болезни почек независимо от наличия СД 2 типа [2, 27, 110].

Интерес к изучению влияния иНГЛТ-2 типа на функциональные и морфологические параметры ЦНС обусловлен как системными, так и возможными прямыми эффектами представителей данного класса. Экспрессия НГЛТ-2 типа выявлена в эпителии сосудистых сплетений и эпендиме – структурах, контактирующих с ликвором, что указывает на потенциальное участие глифлозинов в модуляции барьерных и регуляторных элементов системы «кровь – ликвор» [172]. Доклинические исследования демонстрируют, что эмпаглифлозин снижает микроглиальную активность и уровень оксидативного стресса [28, 84, 87]. Кроме того, препарат способствует метаболической перестройке в сторону усиления кетогенеза и активации β-окисления жирных кислот, что рассматривается как потенциальный нейропротективный механизм в условиях метаболического стресса [130, 139].

Отдельного внимания заслуживают результаты когортных исследований. Так, применение иНГЛТ-2 типа ассоциировалось с более низким риском деменции по сравнению с другими классами сахароснижающих препаратов: в частности, A. Shin и соавт. в национальном когортном исследовании показали достоверное снижение риска деменции любого типа на фоне терапии иНГЛТ-2 типа [35, 38]. Однако наблюдательный дизайн не позволяет исключить влияние систематических ошибок, и установление причинно-следственной связи требует проведения специальных РКИ с когнитивными конечными точками.

Важно отметить, что влияние иНГЛТ-2 типа на риск инсульта изучено в рамках крупных исследований сердечно-сосудистых исходов (cardiovascular outcomes trial, CVOT) и ряда мета-анализов. Так, по данным мета-анализа T. A. Zelniker и соавт., объединившего более 34 000 пациентов из трех крупных CVOT, класс иНГЛТ-2 типа оказывал нейтральное влияние на общий риск инсульта и транзиторной ишемической атаки [169]; анализ по подтипам инсульта не выявил достоверного снижения риска ишемического инсульта [39, 76]. Заслуживают внимания результаты исследования SCORED, в котором применение

сотаглифлозина у больных СД 2 типа с ХБП сопровождалось снижением частоты инсульта как вторичного исхода [174]; вместе с тем данные носят предварительный характер и требуют подтверждения в специально спланированных исследованиях.

Таким образом, кардио- и нефропротективные эффекты иНГЛТ-2 типа надежно подтверждены в серии крупных РКИ, тогда как их нейротропный потенциал остается недостаточно изученным и требует дальнейшего исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

Экспериментальное исследование выполнено на базе Центра доклинических и трансляционных исследований Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, клиническое исследование – на базе кафедры эндокринологии с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России в период с сентября 2022 по апрель 2025 года.

2.1 Экспериментальная часть исследования

2.1.1 Дизайн исследования

Эксперимент проводился на самцах крыс стока Wistar (56 животных массой 150–350 г), полученных из питомника лабораторных животных «Пущино». В течение 14-дневного периода акклиматизации ежедневно осуществлялся контроль состояния животных, включающий оценку окраски кожи, видимых слизистых оболочек и двигательной активности. Взвешивание выполнялось при поступлении и далее не реже одного раза в неделю.

Животные содержались группами по 3-5 особей в стандартных клетках при цикле освещения «12 часов свет / 12 часов темнота», с неограниченным доступом к воде и корму. Температура в помещении поддерживалась на уровне 22–25 °C, относительная влажность – в пределах 50-70 %. В качестве основного корма использовался стандартный комбикорм (JIBK-120_10 6002, ЗАО «Тосненский комбикормовый завод»).

За 4 недели до моделирования СД 2 типа часть животных была переведена на диету с повышенным содержанием жиров («Про Корм», БиоПро, Новосибирск, Россия; обменная энергия – 2690 ккал/кг; сырой протеин – 20 %, сырой жир – 22 %).

Индукцию СД 2 типа осуществляли спустя 4 недели высокожирового кормления. Животным внутрибрюшинно вводили раствор никотинамида (Nicotinamide, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, США) в дозе 230 мг/кг, а через 15 минут – раствор стрептозотоцина (Streptozocin, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, США) в дозе 60 мг/кг. Данный протокол, сочетающий предварительное высокожировое питание и последовательное введение никотинамида и стрептозотоцина, является широко используемой и валидированной моделью СД 2 типа [181].

Через 48 и 72 часа после введения никотинамида и стрептозотоцина проводили измерение уровня глюкозы крови из хвостовой вены с использованием глюкометра Accu-Check Active (Roche Diagnostics, Швейцария). Нормальными считались значения глюкозы от 3,3 до 7,8 ммоль/л, так как измерение проводилось не натощак. Если в двух измерениях, проведенных в разные дни, уровень глюкозы был равен или превышал 11,1 ммоль/л, устанавливался диагноз СД [151, 181]. Через двое суток после внутрибрюшинного введения никотинамида+стрептозотоцина почти у всех крыс отмечалось повышение гликемии более 11,1 ммоль/л, что соответствовало критериям СД. При обнаружении уровня глюкозы ниже порогового значения 11,1 ммоль/л животным выполняли пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ). Концентрацию глюкозы определяли натощак, а затем через 15, 30 и 60 минут после внутрижелудочного введения 40% раствора глюкозы из расчета 3 г/кг массы тела. Диагноз СД подтверждали при выявлении уровня гликемии выше 11,1 ммоль/л хотя бы в одной из временных точек ПГТТ, кроме тощаковой. При отсутствии превышения указанного порога животные исключались из дальнейшего исследования. Самцы, у которых гликемия соответствовала критериям СД, в последующем наблюдались в течение 4-х недель на фоне высокожировой диеты без назначения сахароснижающей терапии. Контроль уровня глюкозы проводили не натощак минимум один раз в неделю. С такой же периодичностью осуществляли взвешивание животных и измерение остатков корма для оценки его потребления.

Через 4 недели с момента индукции СД 2 типа животные были разделены на группы лечения, дополнительно сформировали группы животных с СД без лечения и здоровый контроль.

Спустя 8 недель лечения часть животных из каждой группы была выведена из эксперимента с целью проведения иммуногистохимических (ИГХ) исследований на полученных срезах головного мозга. Оставшимся крысам 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 [91, 129, 155]. 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.

Оперативное вмешательство проводили под анестезией золетилом (тилетамина гидрохлорид в дозе 30 мг/кг и золазепама гидрохлорид 30 мг/кг) и ксилазина гидрохлоридом в дозе 6мг/кг массы тела животного.

2.1.2 Описание эксперимента

Среди 56 животных (самцов крыс стока Wistar), включенных в исследование, в ходе моделирования СД 2 типа погибло две крысы, у – четырех развилась абсолютная инсулиновая недостаточность, и эти животные были исключены из эксперимента.

Таким образом, в исследование было включено 50 крыс стока Wistar. Через 4 недели после моделирования СД 2 типа были сформированы следующие группы животных:

1. «СД+ЭМПА» – животные с сахарным диабетом 2 типа на терапии эмпаглифлозином (Джардинс, Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия) per os через зонд 2 мг/кг 1 раз в сут. (n = 10).

2. «СД+КАНА» – животные с сахарным диабетом 2 типа на терапии канаглифлозином (Инвокана, Janssen-Cilag S.p.A, Италия) per os через зонд 25 мг/кг 1 раз в сут. (n = 10).
3. «СД+МЕТ» – животные с сахарным диабетом 2 типа на терапии метформином (Сиофор, Берлин-Хеми АГ/Менарини Груп, Германия) per os через зонд 200 мг/кг 1 раз в сут. (n = 10).
4. «СД» – животные с сахарным диабетом 2 типа без лечения (n = 10).
5. «Контроль» – животные без сахарного диабета и лечения, получающие обычный корм (n=10).

На фоне лечения сахароснижающими препаратами продолжено еженедельное взвешивание животных и потребляемого корма, а также регулярное измерение уровня глюкозы крови. Дизайн исследования продемонстрирован на рисунке 1.

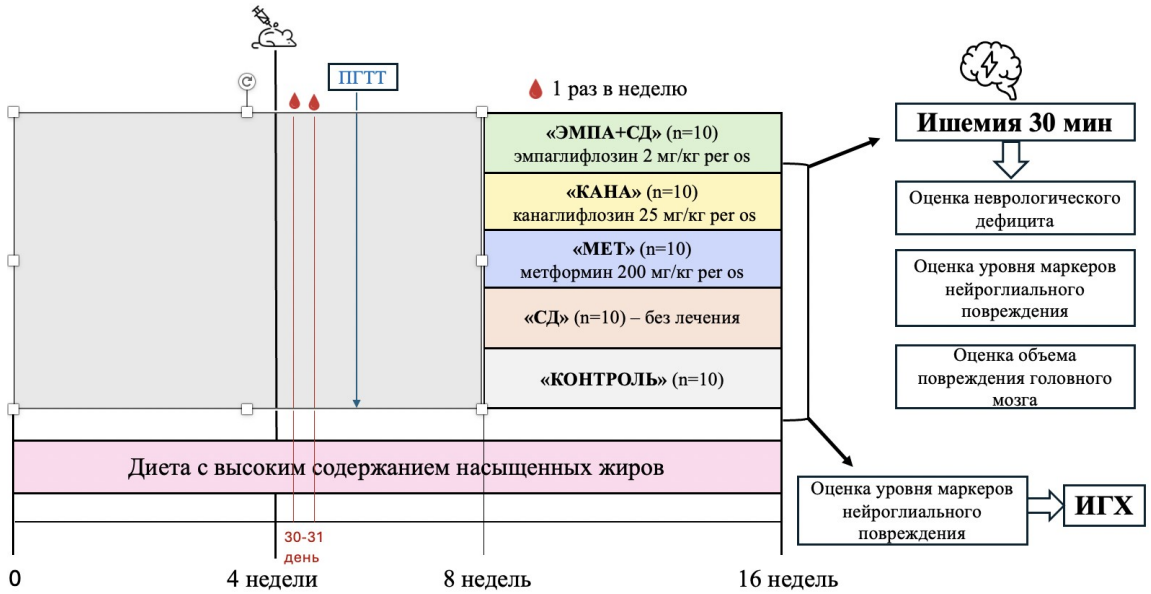


Рисунок 1 – Дизайн экспериментального исследования

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

Через 8 недель лечения часть животных из групп «ЭМПА», «КАНА», «МЕТ», «СД» и «Контроль» (n = 4 в каждой) выводили из эксперимента для проведения

морфологического исследования срезов головного мозга, включавшего оценку активации микроглиальных клеток методом ИГХ с использованием антител к Iba1. Дополнительно применяли окраску по методу Ниссля для оценки состояния нейронов гиппокампа, а также количественное определение содержания липофусцина в нейронах области CA1 на основании изображений, полученных методом конфокальной лазерной микроскопии.

Оставшейся части животных из всех перечисленных групп (n=6 в каждой группе) воспроизводилась фокальная ишемия головного мозга с помощью модели транзиторной окклюзии левой средней мозговой артерии по методике J. Koizumi et al. в модификации E.Z. Longa [91, 155]: введение окклюдера – нити длиной 20-22 мм (Doccol Corporation, США) во внутреннюю сонную артерию на глубину 20-22 мм до места отхождения средней мозговой артерии, устье которой перекрывается вводимым окклюдером. В результате введения нити происходила ишемизация мозга в бассейне левой средней мозговой артерии. Верификация снижения регионарного кровотока на фоне окклюзии осуществлялась при помощи допплерографии (Минимакс-Допплер-К модель НБ, Россия). Доступ к корковой ветви левой средней мозговой артерии выполнялся через трепанационное окно. Уменьшение линейной скорости кровотока на 70% и более, по сравнению с исходной свидетельствовало о наличии ишемии в исследуемом бассейне. Длительность окклюзии составляла 30 минут, после чего нить была извлечена, рана ушита. Во время проведения оперативного вмешательства двукратно производилось определение гликемии по указанной выше методике, а также выполнялся контроль ректальной температуры животного, которая должна была поддерживаться на уровне 37,0° С при помощи терморегулирующего столика. После окончания операции каждое животное помещалось в бокс для послеоперационного содержания с устанавливаемой температурой, до момента выхода из наркоза, затем – в отдельную клетку. В послеоперационном периоде не реже двух раз в сутки определялся уровень гликемии. Через 48 часов реперфузии во всех группах определялся неврологический дефицит по шкале J.H. Garcia [129]. Затем, производилась эвтаназия с целью определения объема инфаркта мозга при

помощи окраски срезов мозга 0,1% раствором трифенилтетразолия хлорида. Для этого изготавливалось 5 срезов головного мозга толщиной 2 мм. Срезы мозга были инкубированы в 1% растворе трифенилтетразолия хлорида (MP Biomedicals, США) в течение 15 минут при температуре 37° С и pH 7,4. После инкубации срезов обе поверхности всех срезов фотографировали цифровой камерой Olympus C-4000, сопряженной с помощью микрофотографического устройства с микроскопом МБС10 (ЛОМО, Санкт-Петербург). Цифровые изображения срезов обрабатывали компьютерным методом с помощью программ ImageJ, Adobe Photoshop 8.0, которые позволяли рассчитать площадь зоны некроза. Далее, при помощи суммации результата по всем срезам, вычислялся объем (%) повреждения мозга, по отношению к общему объему мозга.

Всем животным перед эвтаназией производился забор крови из каудальной полой вены для опредедения маркеров нейроглиального повреждения. Концентрацию НСЕ, белка S100BB и ЛЦН определяли с использованием наборов для иммуноферментного анализа (Cloud-Clone corp., Katy, Техас, США); значения НСЕ, ЛЦН представлены в нг/мл; белок S100BB – в пг/мл.

Этическая экспертиза

Экспериментальное исследование проведено в соответствии с «Правилами работы с лабораторными животными в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России и одобрено Комиссией по контролю содержания и использования лабораторных животных (IACUC, протокол No22-2-ПЗ от 16.02.2022).

2.2 Клиническая часть исследования

Открытое проспективное исследование было проведено на базе Института эндокринологии и эндокринологического отделения ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

2.2.1 Характеристика популяции пациентов и дизайн исследования

Проведен скрининг 510 амбулаторных больных СД 2 типа, из них в исследование включено 126 больных (88 женщин, 38 мужчин) в возрасте от 45 до 70 лет с уровнем HbA1c не более 1,0-2,5%, превышающим целевое значение, на монотерапии метформином.

Пациенты включались в исследование при соответствии следующим критериям:

1. Мужчины и женщины в возрасте 40–75 лет;
2. Подтвержденный диагноз сахарного диабета 2 типа;
3. Монотерапия метформином в стабильной дозе не менее 3 месяцев до включения;
4. Уровень HbA1c, превышающий индивидуальный целевой показатель не более чем на 1,0–2,5 %;
5. Стабильная антигипертензивная и гиполипидемическая терапия в течение 3 месяцев терапии
6. Наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

Основными критериями невключения являлись: СД 1 типа, инсулинотерапия, хроническая сердечная недостаточность III и IV функционального класса, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, хроническая болезнь почек С4 и С5 (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин*1,73 м² по CKD-EPI), уровень АЛТ и АСТ в крови в 3 и более раз выше верхней границы нормы, уровень билирубина в 2 и более раз выше верхней границы нормы, явления печеночно-клеточной недостаточности, текущие острые состояния и травмы, клинико-анамнестические данные о перенесенных в течение последних 3 месяцев острых состояниях (инфекции, травмы, средние и большие хирургические вмешательства, обострения хронических заболеваний), заболевания щитовидной железы с некомпенсированной функцией (гипотиреоз, тиреотоксикоз), анемический синдром с уровнем гемоглобина менее 100 г/л, ранее

диагностированные диффузные заболевания соединительной ткани и васкулиты, злокачественные новообразования, воспалительные заболевания кишечника и другие заболевания, сопровождающиеся мальабсорбцией и/или требующие специфической терапии, постоянный прием глюкокортикостероидов, медикаментозное и хирургическое лечение ожирения, беременность и период грудного вскармливания, прием наркотических средств и злоупотребление алкоголем.

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).

На момент включения в исследование все пациенты получали монотерапию метформином в стабильной дозе не менее 1000 мг в сутки. У пациентов, достигших целевых значений HbA1c, терапию не изменяли. При отсутствии достижения целевых показателей HbA1c проводили интенсификацию сахароснижающей терапии с инициацией препаратов из группы иНГЛТ-2 типа (эмпаглифлозин 10 мг/сут или канаглифлозин 100 мг/сут). При сохранении нецелевых значений гликемии дозы препаратов титровали в соответствии с рекомендуемыми схемами дозирования. Пересмотр схемы терапии осуществляли каждые 3 месяца на основании уровня HbA1c и данных самоконтроля глюкозы. Все пациенты на протяжении исследования получали стабильную гиполипидемическую и антигипертензивную терапию без изменения дозировок и состава препаратов.

Также, была набрана группа контроля, в которую вошли 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.

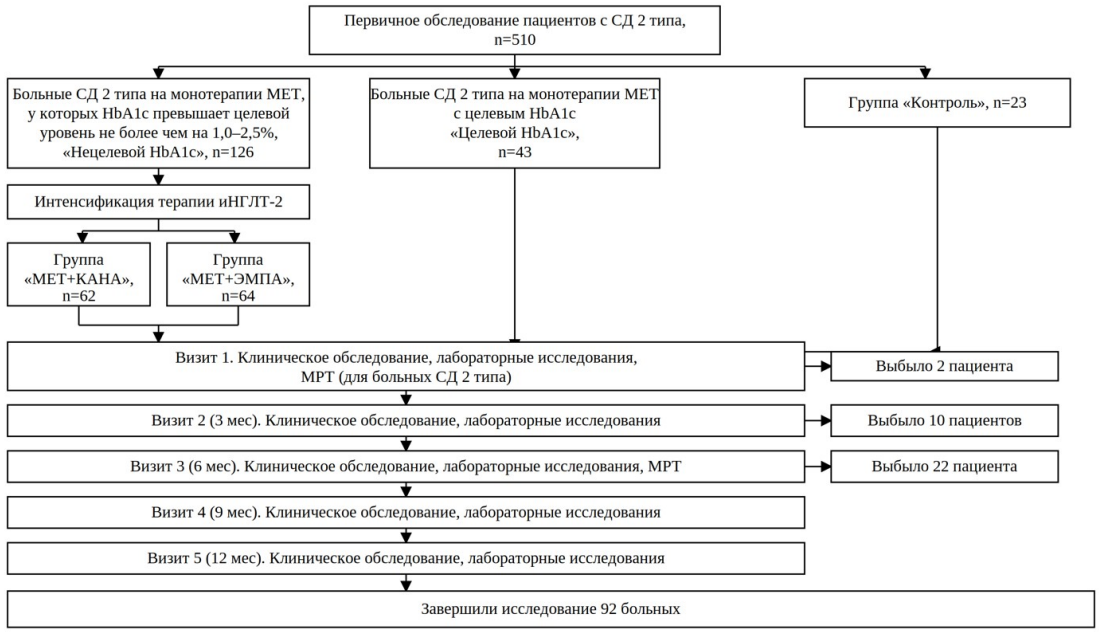


Рисунок 2 – Дизайн клинического исследования

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

Таким образом, в ходе исследования были сформированы следующие группы больных СД 2 типа:

1. «МЕТ» – монотерапия метформином у больных СД 2 типа с целевым уровнем HbA1c.
2. «МЕТ + КАНА» – комбинированная терапия метформином и канаглифлозином у больных СД 2 типа с нецелевым уровнем HbA1c.
3. «МЕТ + ЭМПА» – комбинированная терапия метформином и эмпаглифлозином у больных СД 2 типа с нецелевым уровнем HbA1c.
4. «Контроль» – лица без СД 2 типа.

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 помощи больным СД» [1].

2.2.2 Клинические методы исследования

На исходном этапе исследования осуществлялся сбор анамнестических данных, включающих длительность СД 2 типа, наличие микро- и макрососудистых хронических осложнений, сведения о курении, употреблении алкоголя, сопутствующих заболеваниях и проводимой терапии, а также информацию об отягощенной наследственности.

Антропометрические параметры оценивали по стандартным методикам: рост измеряли в сантиметрах, массу тела – в килограммах с использованием откалиброванных измерительных приборов. На основании полученных данных рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) по формуле Кетле (кг/м²). Интерпретацию значений ИМТ проводили в соответствии с критериями, представленными в клинических рекомендациях Минздрава России «Ожирение у взрослых» (2024): 18,5–24,9 кг/м² – нормальная масса тела, 25–29,9 кг/м² – избыточная масса тела, 30–34,9 кг/м² – ожирение I степени, 35–39,9 кг/м² – ожирение II степени, более 40 кг/м² – ожирение III степени [15].

Когнитивные функции пациентов оценивали с использованием валидизированных нейропсихологических методик, включающих Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) [184] (см. Приложение А), Краткую шкалу оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE) [93] (см. Приложение Б), Тест рисования часов – шкала Шульмана [54], Батарею лобных тестов [182] и Таблицы Шульте [8].

Диапазоны значений соответствовали опубликованным нормативам:

- MMSE – 28–30 баллов (норма), 25–27 баллов (умеренные когнитивные нарушения), 20–24 балла (легкая деменция), 11–19 баллов (умеренная деменция), 0–10 баллов (тяжелая деменция);
- MoCA – 26–30 баллов (норма);
- Батарея лобных тестов – 16–18 баллов (норма), 12–15 баллов (умеренная лобная дисфункция), ≤11 баллов (лобная деменция);
- Тест рисования часов (шкала Шульмана) – 10 баллов (норма);
- Таблицы Шульте – нормативным временем выполнения задания считается интервал 25–30 секунд; более длительное время указывает на снижение устойчивости внимания и замедление психомоторного темпа.

При повторном тестировании применялись альтернативные версии методик (измененные наборы слов, варианты рисунков и т. д.), в соответствии с рекомендациями авторов оригинальных шкал [93, 182, 184].

Интерпретация результатов выполнялась на основе комплексного анализа данных всех примененных когнитивных шкал. Все исследования проводились в присутствии врача. Перед началом тестирования участники находились в спокойной обстановке не менее 10 минут и получали детальные инструкции относительно порядка выполнения заданий.

2.2.3 Лабораторные методы исследования

Лабораторные исследования проводились в клинико-диагностических лабораториях ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. Забор венозной крови у всех участников осуществлялся натощак после периода голодания продолжительностью 8–14 часов. Для взятия образцов использовались одноразовые вакуумные системы Vacutest, предназначенные для получения крови из периферических вен.

Оценку уровня HbA1c проводили с использованием автоматического анализатора BIORAD D-10 (Chemistry Analyzer), основанного на методе ионообменной хроматографии. Целевое значение HbA1c определялось

индивидуально, в соответствии с положениями «Алгоритмов специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» [1].

Концентрации маркеров нейроглиального повреждения анализировались методом иммуноферментного анализа на приборе Cobas 6000 (Roche, Швейцария). Концентрацию ЛЦН определяли с использованием набора NF-light (референсный интервал 0,2–8,5 нг/мл). Уровень нейронспецифической енолазы оценивали посредством набора NSE ELISA (референсный интервал 2,1–13,6 нг/л). Содержание белка S100BB измеряли с использованием набора S100B ELISA (референсный интервал 75,6–1159,6 мкг/л).

2.2.4 Инструментальные методы исследования

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. Исследование проводилось исходно у пациентов с нецелевым уровнем HbA1c – до начала терапии иНГЛТ-2 типа, и повторно через 6 месяцев лечения для оценки динамики структурных и функциональных изменений головного мозга. У пациентов с целевым уровнем HbA1c МРТ выполнялась однократно, что обеспечивало сопоставимость структурных данных между группами [18]. На основании анатомических последовательностей регистрировали признаки хронического сосудистого поражения головного мозга. К ним относили мелкие очаги сосудистого глиоза в белом веществе, являющиеся классическими маркерами церебральной болезни мелких сосудов; умеренное расширение периваскулярных пространств до 2 мм как проявление микроангиопатии; кортикальную и субкортикальную атрофию, отражающую хроническую ишемию и возрастно-сосудистые изменения, а также хронические постишемические изменения – очаги глиоза, интерпретируемые как последствия перенесенных бессимптомных малых инфарктов («silent infarcts»), типичных для хронической болезни мелких сосудов

[5, 124, 127, 149, 198]. Анатомические изображения использовались для нормализации функциональных данных. В рамках того же исследования выполнялась фМРТ в режиме BOLD в состоянии покоя без применения седации. Участникам давались инструкции сохранять неподвижность и избегать направленной когнитивной активности. Предобработка данных осуществлялась в пакетах SPM12 и CONN Toolbox и включала коррекцию артефактов движения, выравнивание, устранение искажений, коррекцию временного сдвига срезов, нормализацию в пространство MNI методом унифицированной сегментации и диффеоморфной регистрации. Подавление физиологических и двигательных шумов выполнялось методом CompCor с последующей полосовой фильтрацией BOLD-сигнала в диапазоне низких частот 0,008–0,09 Гц [21, 29, 30, 121, 122, 134, 170, 176, 188, 202].

Функциональную коннективность оценивали методом анализа «затравка–мишень» с выбором регионов интереса в первичной моторной коре и дополнительной моторной области. Статистический анализ выполнялся с использованием обобщенной линейной модели и порога значимости $p < 0,05$ с поправкой на множественные сравнения методом false discovery rate (FDR). Комбинированный протокол обеспечивал комплексную оценку как хронических структурных изменений головного мозга, так и функциональной организации сенсомоторных сетей, позволяя выявлять их динамику на фоне интенсификации сахароснижающей терапии иНГЛТ-2 типа [22, 191, 203].

2.3 Статистический анализ

Статистическая обработка полученных данных производилась при помощи программного пакета IBM SPSS Statistics-26 (разработчик – IBM Corporation), GraphPad Prism 9.0.2. Статистический анализ производился при помощи непараметрических методов. Значимость различий между группами оценивалась с помощью непараметрического критерия Краскела-Уоллиса и Манна-Уитни для независимых выборок с применением непараметрического дисперсионного

анализа (апостериорное попарное сравнение групп при помощи критерия Данна), внутри группы – с помощью критерия Фридмана и Вилкоксона с введением поправки Бонферрони с FDR. Все показатели представлены в виде «медиана [25%; 75%]». Значения p меньше 0,05 рассматривались как значимые. Для оценки корреляционных взаимосвязей между непрерывными переменными использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для определения факторов, независимо влияющих на достижение целевых показателей когнитивной функции, применялся многофакторный логистический регрессионный анализ с расчетом отношения шансов (ОШ) и 95% ДИ. Качество построенной модели регрессии оценивалось с использованием ROC-анализа с определением площади под кривой (AUC).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Результаты экспериментального исследования

В экспериментальное исследование были включены 50 самцов крыс стока Wistar, которым после периода адаптации, 4-недельного потребления высокожирового корма, при помощи никотинамида и стрептозотоцина был смоделирован СД 2 типа.

В каждой группе животных через 8 недель лечения были оценены маркеры нейронального повреждения, неврологический дефицит, объем повреждения головного мозга, а также части животным проведено морфологическое исследование CA1 гиппокампа.

Динамика уровня гликемии в экспериментальных группах на протяжении всего периода наблюдения представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Динамика уровня гликемии в ходе эксперимента

Группа	4 недели	8 недель	10 недель	12 недель	14 недель	16 недель
Контроль	5,1 (4,7; 5,4)	5,0 (4,6; 5,3)	5,1 (4,8; 5,5)	5,3 (4,9; 5,6)	5,0 (4,6; 5,3)	5,1 (4,7; 5,4)
СД	17,2 (14,0; 20,3)§	15,6 (12,1; 18,9)§	14,3 (11,2;17,8)§	15,1 (12,0;18,7)§	13,8 (11,0;17,1)§	12,4 (9,5;15,6)§
СД+ КАНА	16,9 (13,5; 19,8)§	15,4 (12,2;18,5)§	9,5 (7,1; 12,2)*	6,8 (5,6; 8,6)*	6,2 (5,4; 7,8)*	5,9 (5,0; 7,2)*
СД+ ЭМПА	17,4 (14,2; 20,5)§	15,1 (11,9;18,1)§	8,7 (6,9; 10,9)*	6,4 (5,5; 8,2)*	6,6 (5,6; 8,1)*	6,1 (5,1; 7,4)*
СД+ МЕТ	17,1 (14,3; 20,4)§	15,3 (12,5;18,2)§	9,8 (7,6;12,4)*	7,6 (6,3; 9,6)*	7,1 (5,8; 9,0)*	6,6 (5,4; 8,2)*

Примечание: данные представлены в виде медианы [25-й; 75-й перцентили]. «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 – уровень статистической значимости

Животные группы «Контроль» получали стандартный корм и на протяжении всего периода наблюдения демонстрировали стабильную нормогликемию. Медиана уровня глюкозы венозной крови у животных группы «СД» на 4-й неделе составила 17,2 (14,0; 20,3) ммоль/л, что достоверно превышало показатели группы «Контроль» ($p < 0,05$), и оставалась статистически значимо выше во всех

последующих контрольных точках. К 16-й неделе уровень гликемии в группе «СД» составил 12,4 (9,5; 15,6) ммоль/л, что свидетельствовало об отсутствии спонтанной нормализации углеводного обмена без фармакологического вмешательства.

На момент инициации сахароснижающей терапии уровень гликемии в группах «СД+ЭМПА», «СД+КАНА» и «СД+МЕТ» значимо не отличался от показателей группы «СД» ($p > 0,05$). Начиная с 10-й недели эксперимента во всех группах лечения зафиксировано достоверное снижение уровня глюкозы относительно группы «СД» ($p < 0,05$). К завершению эксперимента медиана уровня глюкозы составила 6,1 (5,1; 7,4) ммоль/л в группе «СД+ЭМПА», 5,9 (5,0; 7,2) ммоль/л в группе «СД+КАНА» и 6,6 (5,4; 8,2) ммоль/л в группе «СД+МЕТ». Межгрупповые различия на всем протяжении периода лечения не достигали статистической значимости ($p > 0,05$), что указывает на сопоставимую эффективность исследуемых препаратов в отношении коррекции углеводного обмена. Эпизоды гипогликемии в ходе эксперимента не регистрировались ни в одной из групп.

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

Через 8 недель после моделирования СД 2 типа у крыс стока Wistar были оценены маркеры нейроглиального повреждения (Рисунок 3).

Как видно из представленных данных, уровень ЛЦН крови у здоровых животных без СД 2 типа находился в диапазоне от 105,0 до 162,0 нг/мл; у животных с СД 2 типа данный показатель составлял в среднем 350,0 [201,9; 355,7] нг/мл и был достоверно выше по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$). Анализ концентрации белка S100BB и НСЕ крови также показал более высокие значения данных показателей у животных с СД 2 типа по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). На фоне терапии метформином уровень ЛЦН в крови был достоверно выше по сравнению с группой «СД» ($p < 0,05$) [3], а терапия иНГЛТ-2 типа, независимо от степени селективности препаратов, была ассоциирована с более

низкими значениями как ЛЦН, так и НСЕ крови ($p < 0,05$), при этом, для ЛЦН отмечались также более низкие значения показателей по сравнению с группой «СД+МЕТ» ($p < 0,05$). Дополнительно установлено, что уровень ЛЦН в группе «СД+ЭМПА» был достоверно ниже по сравнению с группой «СД+КАНА» (97,4 [65,4; 350,0] нг/мл и 212,6 [143,2; 356,8] нг/мл соответственно, $p < 0,05$).

А) Б) В)

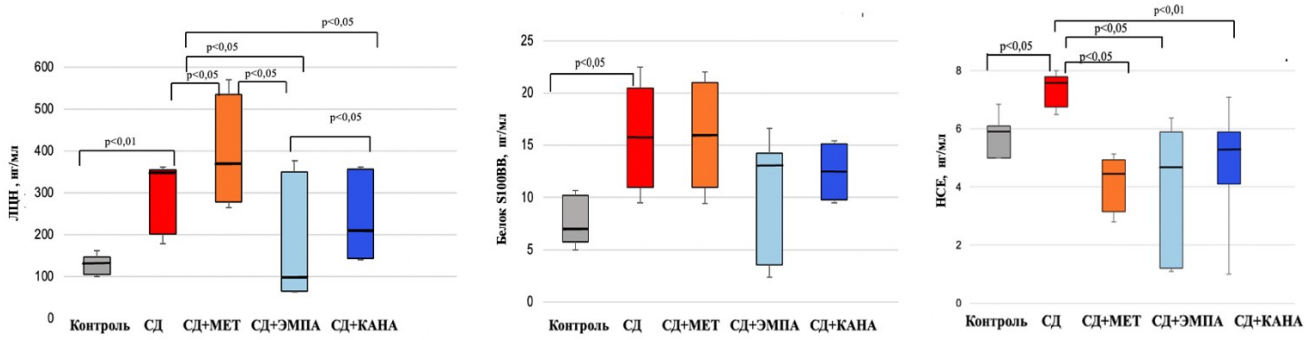


Рисунок 3 – Концентрация маркеров нейронального и глиального повреждения у крыс стока Wistar через 8 недель после моделирования сахарного диабета 2 типа

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

В дальнейшем, была проведена оценка концентрации маркеров нейроглиального повреждения на фоне транзиторной окклюзии левой средней мозговой артерии у крыс стока Wistar с СД 2 типа (Рисунок 4).

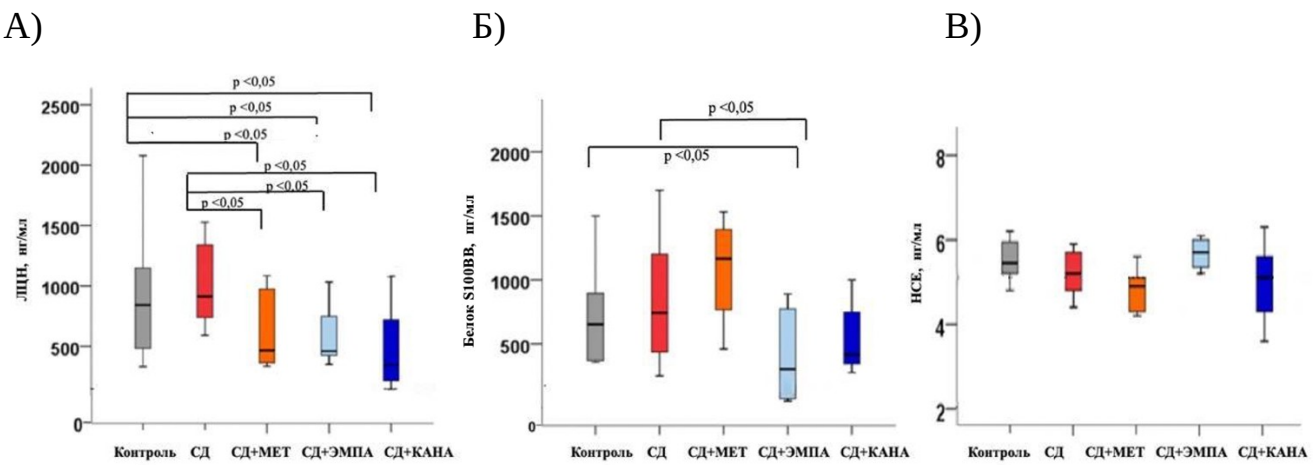


Рисунок 4 – Концентрация маркеров нейронального и глиального повреждения после транзиторной окклюзии левой средней мозговой артерии у крыс стока Wistar с сахарным диабетом 2 типа

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

Анализ концентрации нейрональных маркеров у животных с СД 2 типа на фоне лечения при моделировании транзиторной ишемии выявил некоторые закономерности. Так, концентрация ЛЦН крови на фоне острой транзиторной ишемии головного мозга была максимальной в группе «СД». В то же время, на фоне терапии как метформином, так и эмпаглифлозином и канаглифлозином уровень данного маркера был ниже, чем в группе животных «СД» ($p < 0,05$), различий между препаратами не было. Уровень белка S100BB крови был достоверно выше в группе «СД», по сравнению с группой «Контроль» ($p < 0,05$) [3]. Вместе с тем, терапия эмпаглифозином на фоне транзиторной окклюзии левой средней мозговой артерии была ассоциирована с более низким уровнем белка S100BB ($p < 0,05$) крови, тогда как применение метформина и канаглифлозина не оказали существенного влияния на данный показатель.

При анализе уровня НСЕ крови не было получено достоверных различий во всех исследуемых группах ($p > 0,05$).

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.

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

Анализ неврологического дефицита у крыс стока Wistar с СД 2 типа после индукции острой транзиторной ишемии продемонстрировал, что применение препаратов иНГЛТ-2 типа оказывало больший положительный эффект по сравнению с терапией метформином или отсутствием лечения СД. Также, следует отметить тот факт, что объем повреждения головного мозга был наибо́льшим в группе «СД» без лечения по сравнению с группой «Контроль». В группах животных на фоне терапии метформином защитный эффект был наименее выражен по сравнению с иНГЛТ-2 типа. В то же время, объем повреждения головного мозга в группах «СД+ЭМПА» и «СД+КАНА» был сопоставим (Рисунок 5).

А) Б)

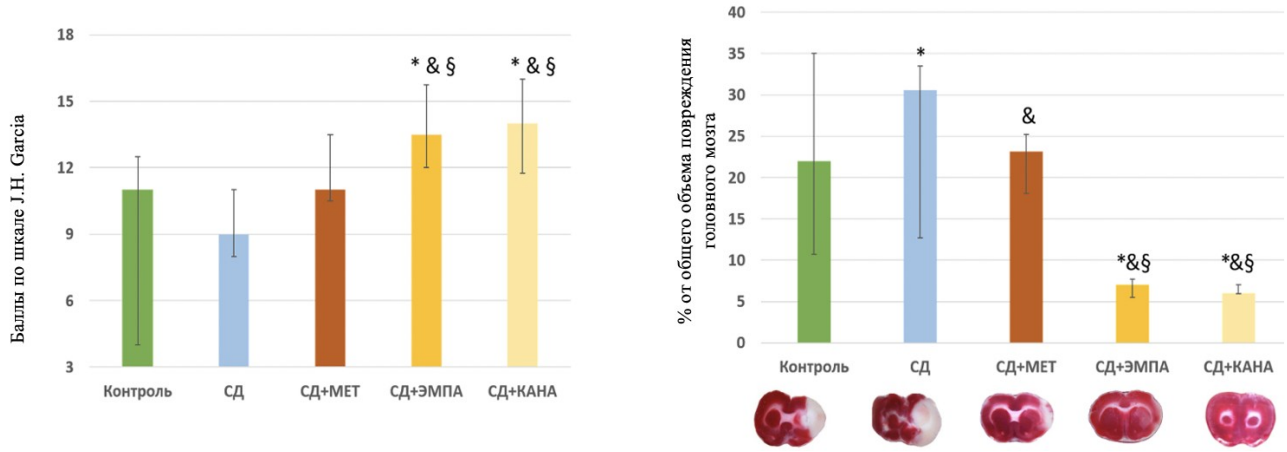


Рисунок 5 – Влияние ингибиторов НГЛТ-2 типа на выраженность неврологического дефицита и объем повреждения головного мозга у крыс стока Wistar с сахарным диабетом 2 типа

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.

3.1.3 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

Результаты гистологического исследования головного мозга у крыс стока Wistar после индукции острой транзиторной ишемии показал различия в количестве патологических нейронов. Так, было выявлено, что количество

нейронов с неизмененной морфологией (окраска толуидиновым синим по методу Ниссля) в группе животных «СД» достоверно меньше, чем в группе «Контроль» (Рисунок 6) [3].

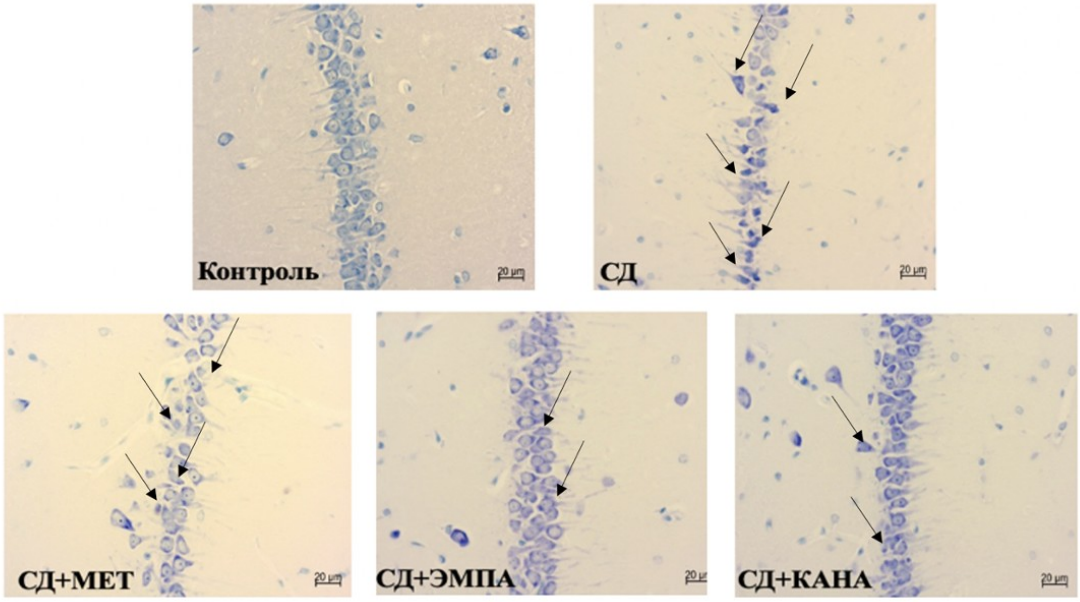


Рисунок 6 – Морфология нейронов зоны CA1 гиппокампа

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

Дополнительно, как видно из рисунка 6, применение метформина, а также высоко- и низкоселективных иНГЛТ-2 типа было ассоциировано с бóльшим количеством нейронов с нормальной структурой, по сравнению с группой «СД». Следует отметить тот факт, что максимальный положительный эффект был характерен для групп животных, получавших иНГЛТ-2 типа (эмпаглифлозин и канаглифлозин).

Таким образом, терапия иНГЛТ-2 типа, независимо от степени селективности, была ассоциирована с достоверно лучшим морфологическим состоянием нейронов зоны CA1 гиппокампа в условиях экспериментального СД 2 типа.

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).

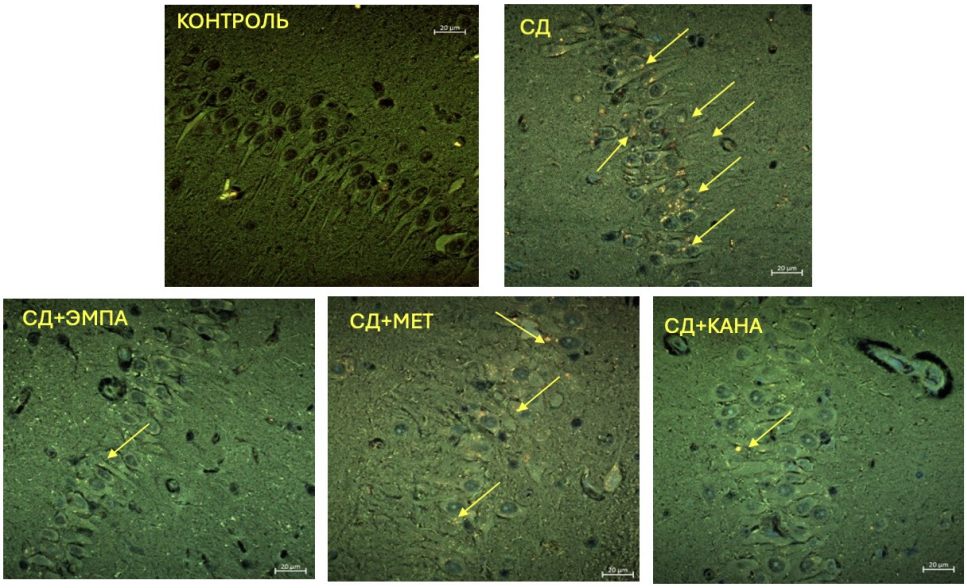


Рисунок 7 – Содержание липофусцина в нейронах зоны CA1 гиппокампа

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, нами были выявлены отличия в группах лечения по сравнению с животными без лечения. А именно, количество LP+ клеток в группах «СД+КАНА» и «СД+ЭМПА» (LP+ – 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 данного показателя 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.

Одним из важных этапов настоящего исследования была оценка активности микроглии у животных СД 2 типа в зависимости от проводимой терапии. Нами

было установлено, что количество микроглиоцитов в зоне stratum radiatum CA1 области гиппокампа у животных с «СД» было достоверно больше, чем в контрольной группе, при этом, численность активированных иммуннопозитивных клеток не отличалось от такового в группе «СД» без лечения. В то же время терапия высокоселективным иНГЛТ-2 типа, эмпаглифлозином, ассоциирована с меньшим количеством микроглиоцитов. 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 (Рисунок 8) [20]. Следует отметить, что указанное предположение не касается низкоселективного канаглифлозина, при использовании которого степень активации микроглии была аналогична таковой при терапии метформином.

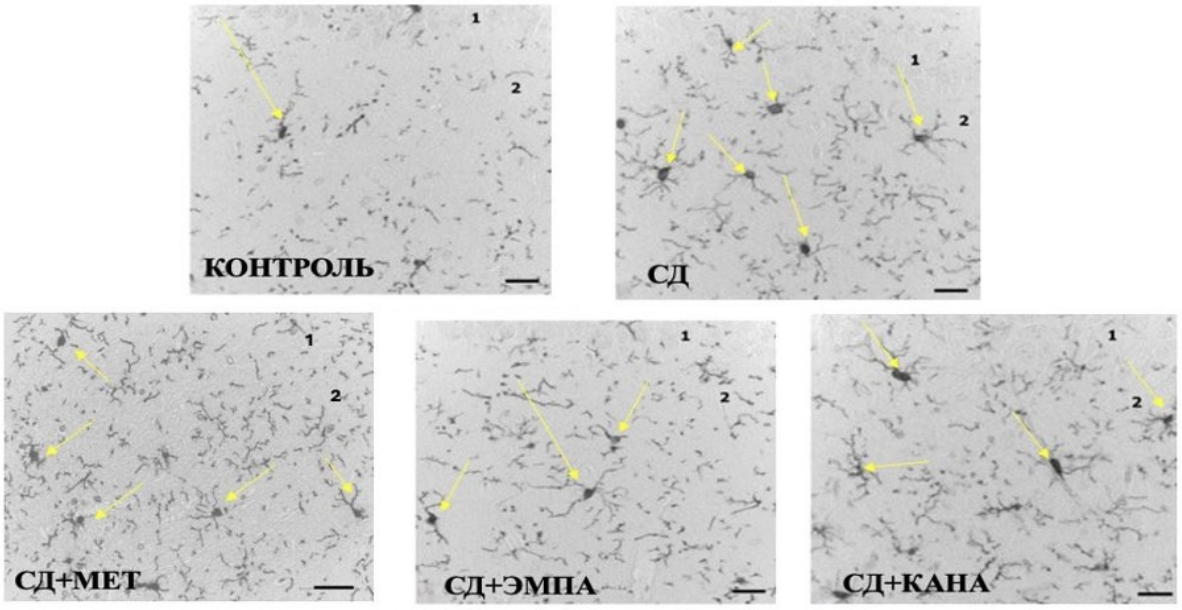


Рисунок 8 – Количество Iba-1-иммунопозитивных клеток на 1 мм2 в зоне stratum radiatum области CA1 гиппокампа

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 в ходе экспериментального исследования данные подтвердили ранее полученные результаты и позволили выявить ряд особенностей, связанных

как с сахарным диабетом, так и эффектами высоко- и низкоселективных иНГЛТ-2 типа.

Таким образом, в экспериментальной модели СД 2 типа у крыс стока Wistar были выявлены выраженные признаки нейронального и глиального повреждения, подтверждающиеся повышением уровней ЛЦН, S100BB и НСЕ крови, а также негативным морфофункциональным состоянием нейронов гиппокампа и активацией микроглии в зоне CA1.

Терапия иНГЛТ-2 типа, независимо от степени селективности препаратов, сопровождалась снижением выраженности нейроглиального повреждения по сравнению с группой животных с СД, не получавших лечение. Плейотропные эффекты иНГЛТ-2 типа проявлялись в более низком уровне ЛЦН и S100BB крови, меньшей выраженности ишемического-реперфузионного повреждения и лучшей морфологии нейронов гиппокампа.

Дополнительно, индукция острой ишемии головного мозга в условиях СД 2 типа сопровождалась выраженным неврологическим дефицитом и бóльшим объемом повреждения мозговой ткани, и применение иНГЛТ-2 типа приводило к сопоставимому регрессу неврологического дефицита и уменьшению объема ишемического поражения по сравнению с метформином, при назначении которого защитный эффект был минимальным.

Морфологическое исследование зоны CA1 гиппокампа показало, что СД 2 типа ассоциирован с меньшим числом нейронов с сохраненной структурой и накоплением липофусцина. Терапия иНГЛТ-2 типа способствовала достоверно большей доли морфологически интактных нейронов и низкому содержанию липофусцина, при этом положительный эффект наблюдался независимо от селективности препаратов.

Установлено, что СД 2 типа сопровождается повышением количества Iba-1-иммунопозитивных клеток в зоне stratum radiatum CA1 гиппокампа. Терапия ЭМПА приводила к уменьшению активации микроглии, что позволяет предположить участие противовоспалительного механизма в реализации

нейропротективного эффекта, в отличие от КАНА, для которого данный эффект был менее выражен.

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.

3.2 Результаты клинического исследования

3.2.1 Общая характеристика больных сахарным диабетом 2 типа

По результатам скрининга 510 амбулаторных больных критериям включения соответствовали 169 пациентов СД 2 типа (110 женщин, 59 мужчин) в возрасте от 40 лет до 72 лет: возраст мужчин составил 55 [47,5; 61,5] лет, женщин – 59 [51,0; 66,0] лет. Среди всех пациентов 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 с неотягощенным сердечно-сосудистым анамнезом и не имеющие других значимых патологий. Характеристика включенных в исследование больных в зависимости от степени компенсации углеводного обмена представлена в таблице 2.

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

Параметр	Целевой HbA1c (n = 43)	Нецелевой 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, среди включенных в исследование больных преобладали женщины. По структуре выборки доля женщин была выше, чем мужчин ($p = 0,048$). При сравнении групп больных СД 2 типа с целевым и нецелевым уровнем HbA1c достоверные различия были выявлены по уровню HbA1c ($p < 0,01$) и индексу массы тела ($p = 0,010$). По остальным клинико-анамнестическим показателям, включая возраст, длительность СД 2 типа, наличие гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, а также по числу больных с микрососудистыми осложнениями СД 2 типа, достоверных различий не выявлено. Так диабетическая полинейропатия была характерна для 26,6% всех больных СД 2 типа, ретинопатия – для 16,0%. ХБП диагностирована у 49 из 169 пациентов (29,0%). В группе с целевыми значениями HbA1c ХБП выявлена у 11

человек (25,6%), в группе с нецелевыми – у 38 человек (30,2%). Из общего числа пациентов с ХБП 45 (26,6%) имели стадию С2 и 4 (2,4%) – стадию С3а. Стадия С1, не сопровождающаяся нарушением функции почек, в структурную оценку осложнений не включалась. Альбуминурия категории А2 (30–300 мг/г) выявлена у 3 больных СД 2 типа из группы с нецелевыми значениями HbA1c (2,4%).

Структура медикаментозной терапии на этапе включения в исследование была представлена следующими группами препаратов образом: блокаторы рецепторов ангиотензина II получали 51 больной (38,3%), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – 36 больных (27,1%), диуретическую терапию – 35 больных (26,3%), ацетилсалициловую кислоту – 25 больных (18,8%), блокаторы кальциевых каналов – 23 больных (17,3%). Статины принимали 27 больных (62,8%) с целевым уровнем гликированного гемоглобина и 112 больных (88,9%) с нецелевым уровнем HbA1c. Больные с нецелевыми значениями HbA1c находились на стабильной антигипертензивной и гиполипидемической терапии как до включения в исследование, так и на протяжении всего периода наблюдения.

Пациентам с нецелевым индивидуальным уровнем HbA1c (n=126) к терапии метформином были добавлены препараты группы иНГЛТ-2 типа.

В зависимости от селективности препаратов, больные были разделены на группу получавших низкоселективный иНГЛТ-2 типа – канаглифлозин (МЕТ+КАНА, n=62) и высокоселективный иНГЛТ-2 типа – эмпаглифлозин (МЕТ+ЭМПА, n=64). Назначение и титрация дозы препаратов проводилась согласно клиническим рекомендациям.

Результаты оценки динамики уровня HbA1c у больных СД 2 типа на фоне лечения иНГЛТ-2 типа различной селективности представлены на рисунке 9.

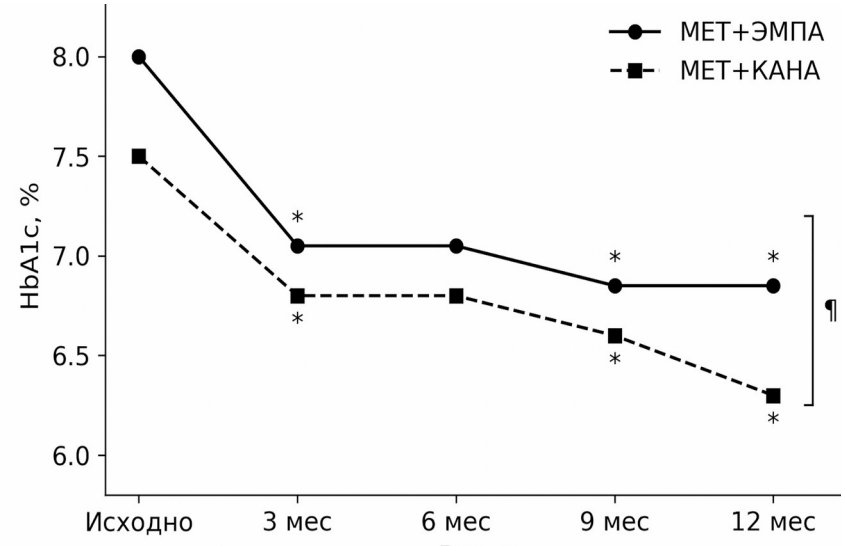


Рисунок 9 – Динамика гликированного гемоглобина у больных сахарным диабетом 2 типа на фоне терапии ингибиторами НГЛТ-2 типа

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

На фоне комбинированной терапии метформином и иНГЛТ-2 типа в обеих группах отмечалось снижение уровня HbA1c по сравнению с исходным значением.

К 3-му месяцу наблюдения в группах МЕТ+ЭМПА и МЕТ+КАНА уровень HbA1c был ниже исходного в среднем на 1,0% и 0,7%, соответственно % ($p < 0,05$).

В период с 3-го по 6-й месяц терапии показатели HbA1c в обеих группах значимо не менялись.

К 9-му и 12-му месяцу наблюдения уровень HbA1c в обеих группах сохранялся ниже исходного ($p < 0,05$). При этом на 12-м месяце наблюдения уровень HbA1c в группе МЕТ+КАНА составил 6,3 [6,2; 6,4] % и был ниже по сравнению с группой МЕТ+ЭМПА 6,8 [6,7; 6,9] % ($p < 0,05$).

Таким образом, на фоне интенсификации сахароснижающей терапии как низкоселективным как канаглифлозином, так и высокоселективным эмпаглифлозином в обеих группах отмечалось увеличение доли больных, достигших целевого уровня HbA1c (Рисунок 10).

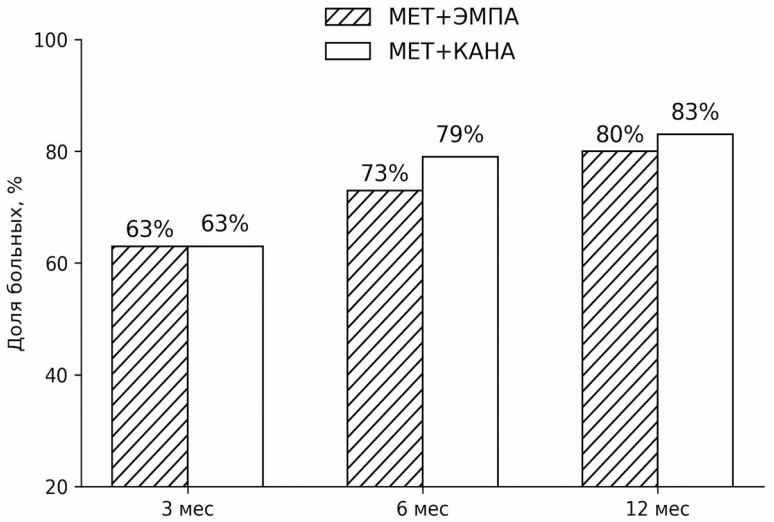


Рисунок 10 – Процент больных сахарным диабетом 2 типа, достигших целевого уровня гликированного гемоглобина на фоне терапии ингибиторами НГЛТ-2 типа

Примечание: процент пациентов, достигших целевого уровня HbA1c. «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

Как видно из представленных данных, через 3 месяца терапии целевого уровня HbA1c достигли 63% больных как в группе МЕТ+ЭМПА, так и в группе МЕТ+КАНА. К 6-му месяцу наблюдения доля больных с целевым уровнем HbA1c составила 73% в группе МЕТ+ЭМПА и 79% в группе МЕТ+КАНА. К 12-му месяцу терапии целевой уровень HbA1c был достигнут у 80% больных, получавших МЕТ+ЭМПА, и у 83% больных, получавших МЕТ+КАНА. Было установлено, что наибольшее снижение HbA1c происходило в первые месяцы назначения иНГЛТ-2 типа, тогда как в течение последующих 3–12 месяцев лечения данный показатель оставался стабильным. При этом, в группе МЕТ+КАНА доля больных, достигших целевого уровня HbA1c, была несколько выше по сравнению с группой МЕТ+ЭМПА.

Дополнительно, была оценена динамика антропометрических показателей на фоне терапии иНГЛТ-2 типа. Динамика массы тела у больных СД 2 типа на фоне терапии иНГЛТ-2 типа представлена на рисунке 11.

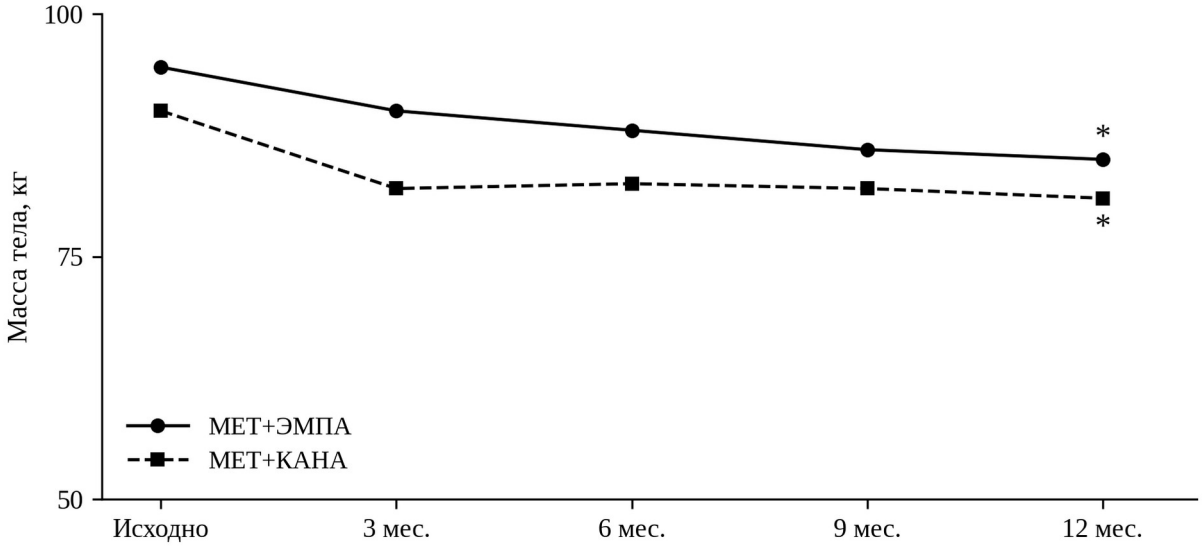


Рисунок 11 – Динамика массы тела у больных сахарным диабетом 2 типа на фоне терапии ингибиторами НГЛТ-2 типа

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; * – $p < 0,05$ по сравнению с исходным измерением; p – уровень статистической значимости

Как видно из данных, представленных на рисунке 11, в обеих группах отмечалось снижение массы тела в первые месяцы терапии. Далее, достигнутое снижение сохранялось на протяжении всего периода наблюдения: к 12 мес. масса тела оставалась ниже исходной в обеих группах ($p < 0,05$).

Проведенный математический анализ позволил проанализировать динамику массы тела, ИМТ, а также окружности талии (ОТ) и окружности бедер (ОБ) у больных СД 2 типа на фоне приема эмпаглифлозина и канаглифлозина на протяжении всего периода наблюдения. Дополнительно, были рассчитаны показатели снижения массы тела в кг по завершении 12-месячного периода наблюдения (Таблица 3).

Таблица 3 – Динамика антропометрических показателей у больных сахарным диабетом 2 типа на фоне терапии ингибиторами НГЛТ-2 типа

Показатель	Визит	МЕТ+ЭМПА (n = 45)	МЕТ+КАНА (n = 47)	p
Масса тела, кг	Исходно	94,5 [84,8; 106,5]	90,0 [79,9; 106,3]	0,4
	6 мес.	88,0 [81,5; 99,5]	82,5 [74,50; 101,0]	0,2
	12 мес.	85,0 [81,9; 94,0] *	81,0 [68,5; 102,0] *	0,4
ИМТ, кг/м²	Исходно	33,6 [30,6; 35,9]	31,7 [29,3; 35,9]	0,5
	6 мес.	32,3 [29,6; 34,1]	28,9 [26,5; 32,4]	0,09
	12 мес.	31,4 [28,1; 32,9]*	30,0 [23,4; 32,8] *	0,1
Окружность талии, см	Исходно	106,0 [99,0; 110,0]	100,0 [92,0; 109,5]	0,1
	6 мес.	103,0 [97,0; 106,0]	94,0 [84,5; 103,0]	0,04
	12 мес.	99,0 [94,0; 103,0]*	89,0 [83,0; 101,3] *	0,1
Окружность бедер, см	Исходно	104,5 [98,25; 110,5]	105,0 [94,5; 110,5]	0,6
	6 мес.	101,0 [98,9; 107,3]	98,0 [89,5; 104,5]	0,2
	12 мес.	99,5 [98,0; 106,0]*	95,0 [90,0; 101,5] *	0,2
Соотношение ОТ/ОБ, усл. ед.	Исходно	1,0	0,95	0,8
	6 мес.	1,0	0,96	0,4
	12 мес.	0,99*	0,94*	0,8
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; * – различия при внутригрупповом парном сравнении показателей через 12 мес. терапии по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$); p – уровень статистической значимости				

В течение 12 месяцев терапии отмечалась однонаправленная динамика основных антропометрических показателей, характеризующаяся снижением массы тела, ИМТ, а также уменьшением ОТ и ОБ по сравнению с исходными показателями ($p < 0,05$).

Дополнительно, была проанализирована доля больных, достигших клинически значимого снижения массы тела на фоне терапии иНГЛТ-2 типа по завершении 12-месячного периода наблюдения. Данные представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Доля больных сахарным диабетом 2 типа, достигших клинически значимого снижения массы тела, на фоне терапии ингибиторами НГЛТ-2 типа

Снижение массы тела относительно исходного уровня	МЕТ+ЭМПА (n = 45)	МЕТ+КАНА (n = 47)	p
≥ 5%	23 (51,1%)	25(53,2%)	0,9
≥ 10%	8 (17,8%)	15 (31,9%)	0,15
≥ 15%	4 (8,9%)	3 (6,4%)	0,7
Примечание: анализ выполнен у больных, завершивших 12-месячный период наблюдения. «МЕТ+ЭМПА» – больные сахарным диабетом 2 типа на терапии метформином и эмпаглифлозином; «МЕТ+КАНА» – больные сахарным диабетом 2 типа на терапии метформином и канаглифлозином; p – уровень статистической значимости			

Согласно данным, представленным в таблице 4, через 12 мес. терапии снижения массы тела ≥ 5 % от исходного уровня достигла примерно половина больных как на терапии эмпаглифлозином, так и на терапии канаглифлозином; различий по частоте достижения каждого из пороговых значений не выявлено.

На основании полученных данных был сделан вывод о сопоставимых эффектах высокоселективного эмпаглифлозина и низкоселективного канаглифлозина в отношении динамики как HbA1c, так и основных антропометрических показателей.

3.2.2 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

С целью оценки когнитивного статуса исходно и в динамике через 3, 6 и 12 месяцев применялись «Краткая шкала оценки психического статуса» (MMSE) и «Монреальская шкала оценки когнитивных функций» (MoCA) (Рисунки 12, 13).

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

А) Б)

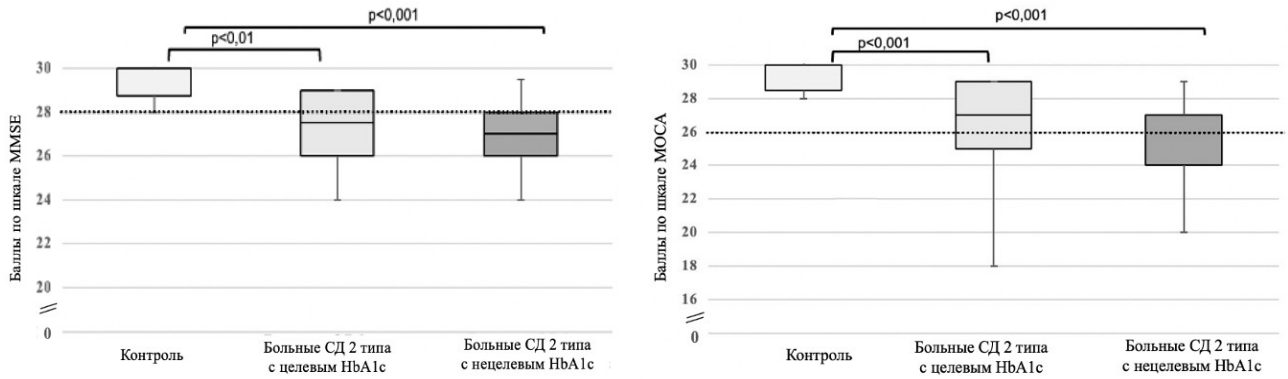


Рисунок 12 – Показатели когнитивного статуса больных сахарным диабетом 2 типа по шкале MMSE (А) и МоСА (Б) исходно

Примечание: MMSE – краткая шкала оценки психического статуса; МоСА – Монреальская шкала оценки когнитивных функций; пунктирная линия – пороговое значение нормы (MMSE ≥28 баллов, МоСА ≥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 по шкалам MMSE и МоСА у больных, получавших терапию иНГЛТ-2 типа (Рисунок 13).

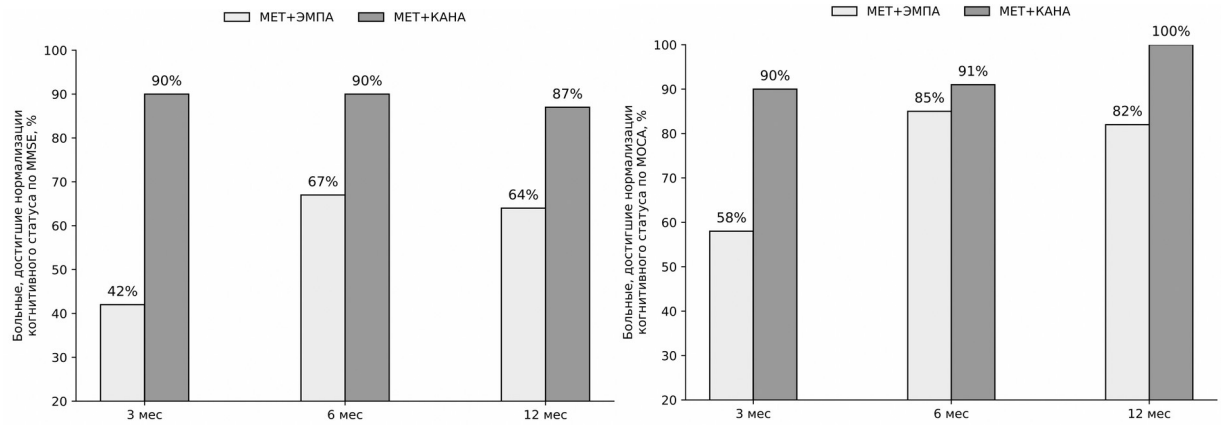


Рисунок 13 – Процент пациентов с сахарным диабетом 2 типа, достигших нормализации показателей когнитивного статуса по шкале MMSE (А) и МоСА (Б) на фоне терапии ингибиторами НГЛТ-2 типа

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 14). Также, 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 проведён корреляционный анализ (Рисунок 14). Исходно, была 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).

А) Б)

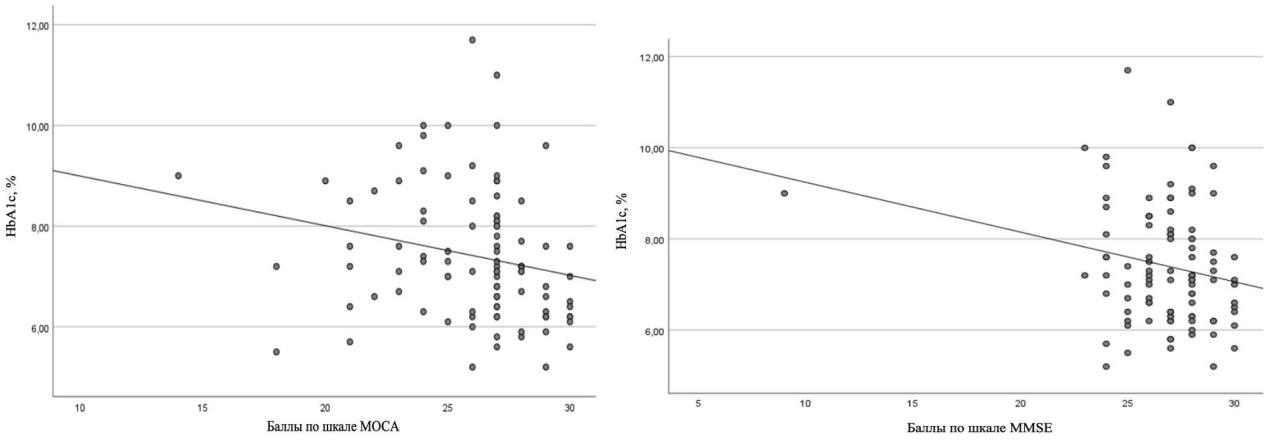


Рисунок 14 – Корреляционная связь между уровнем гликированного гемоглобина и показателями когнитивного статуса по шкалам MoCA (А) и MMSE (Б) у больных сахарным диабетом 2 типа исходно

Результаты проведенного многофакторного регрессионного анализа показали, что при поправке на пол, возраст и длительность СД 2 типа, достижение целевого уровня HbA1c на фоне лечения являлось предиктором нормализации когнитивного статуса больных (ОШ 4,0; 95% ДИ 1,13–14,18; p = 0,032).

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

В рамках клинического этапа проведенного исследования были определены исходные значения концентрации маркеров нейроглиального повреждения у

больных СД 2 типа и лиц контрольной группы. Аналогично экспериментальному исследованию, был оценен уровень ЛЦН, НСЕ и белка S100BB в сыворотке крови.

Сопоставление полученных значений проводилось с показателями контрольной группы здоровых добровольцев. Значения, полученные у лиц без СД, составили для ЛЦН от 0,2 до 6,85 нг/мл, для НСЕ – от 2,13 до 7,92 нг/мл, а для белка S100BB – от 75,6 до 198,6 мкг/л. Эти данные были использованы как референсные для сравнения с показателями у больных СД 2 типа в зависимости от компенсации углеводного обмена.

Количественные характеристики исходных уровней маркеров нейроглиального повреждения у здоровых добровольцев и больных СД 2 типа в зависимости от уровня HbA1c представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Маркеры нейроглиального повреждения у здоровых добровольцев и больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от уровня гликированного гемоглобина исходно

Показатель	Контрольная группа	Целевой HbA1c	Нецелевой HbA1c	Референсный интервал
ЛЦН, нг/мл	4,00 [1,61; 5,70]	4,50 [3,31; 13,0]	7,34 [5,3; 16,3] *#	0,2–6,85
НСЕ, нг/мл	2,9 [2,5; 3,9]	8,9 [3,6; 12,4] *	9,7 [7,7; 11,7] *	2,13–7,92
Белок S100BB, мкг/л	110,5 [87,0; 145,3]	402,5 [255,0; 524,6] *	462,5 [268,1; 558,0] *	75,6–198,6
Примечание: * – $p < 0,001$ различия по сравнению с контрольной группой; # – $p < 0,001$ по сравнению с группой больных сахарным диабетом 2 типа с целевым HbA1c; p – уровень статистической значимости				

Как видно из данных, представленных в таблице 5, максимальные значения всех изучаемых маркеров отмечены у больных СД 2 типа с нецелевым HbA1c. Содержание НСЕ и белка S100BB у больных СД 2 типа было повышено по сравнению с контрольной группой независимо от степени компенсации углеводного обмена ($p < 0,001$) и не различалось между группами с целевым и нецелевым HbA1c. При этом уровень ЛЦН был повышен только при нецелевом HbA1c: показатель превышал значения как контрольной группы, так и у больных с целевым HbA1c ($p < 0,001$), тогда как при целевом HbA1c от контрольной группы не отличался.

С целью оценки взаимосвязей между показателями нейроглиального повреждения, параметрами углеводного обмена и показателями когнитивного статуса был выполнен корреляционный анализ. В ходе анализа была выявлена положительная корреляционная связь между исходным уровнем ЛЦН в сыворотке крови и уровнем HbA1c ($r = 0,343$; $p = 0,016$), а также обратная корреляционная связь между уровнем ЛЦН в сыворотке крови и показателями когнитивного статуса по шкале MMSE ($r = –0,38$; $p = 0,012$). Вместе с тем, уровень НСЕ и белка S100BB в сыворотке крови не были ассоциированы с уровнем HbA1c и показателями когнитивного статуса.

Оценка изучаемых параметров в динамике на фоне терапии иНГЛТ-2 типа выявила ряд закономерностей (Таблица 6, Рисунок 15).

Таблица 6 – Динамика маркеров нейроглиального повреждения у больных сахарным диабетом 2 типа на фоне терапии ингибиторами НГЛТ-2 типа

Параметры	МЕТ+ЭМПА Исходно	МЕТ+ЭМПА 3 мес.	МЕТ+ЭМПА 6 мес.	МЕТ+ЭМПА 12 мес.	МЕТ+КАНА Исходно	МЕТ+КАНА 3 мес.	МЕТ+КАНА 6 мес.	МЕТ+КАНА 12 мес.
ЛЦН, нг/мл	7,3 [5,3; 16,3]	7,5 [2,7; 18,7]	6,3 [0,2;17,6]	4,8 [2,7;15,8] *	4,5 [3,3;12,9]	5,3 [3,3;15,1]	6,3 [0,2;8,6]	3,67 [0,69;10,9] #
НСЕ, нг/мл	10,6 [8,9; 16,4]	5,8 [3,4;8,9] *****	6,9 [3,6;8,4]	7,9 [3,8;11,9] #	9,8 [7,7;11,1]	8,0 [3,6;8,7] *****	8,35 [5,04;9,4]	9,96 [8,2;11,8] #
Белок S100BB, мкг/л	496,5 [254,5;555,3]	458,2 [294,2;617,0]	449,3 [184,9;607,2]	493,5 [206,0; 561,4]	454,6 [285,0;666,4]	423,5 [183,1;633,1]	476,5 [110,1;548,0]	446,4 [219,2;608,6]
Примечание: данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала [25-й; 75-й перцентили]; «МЕТ+ЭМПА» – больные сахарным диабетом 2 типа на терапии метформином и эмпаглифлозином; «МЕТ+КАНА» – больные сахарным диабетом 2 типа на терапии метформином и канаглифлозином; * – различия по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$); # – различия по сравнению с показателем на 6 мес. наблюдения ($p < 0,05$); p – уровень статистической значимости								

Графическое представление динамики уровней маркеров нейроглиального повреждения у больных СД 2 типа на фоне терапии иНГЛТ-2 типа приведено на рисунке 15.

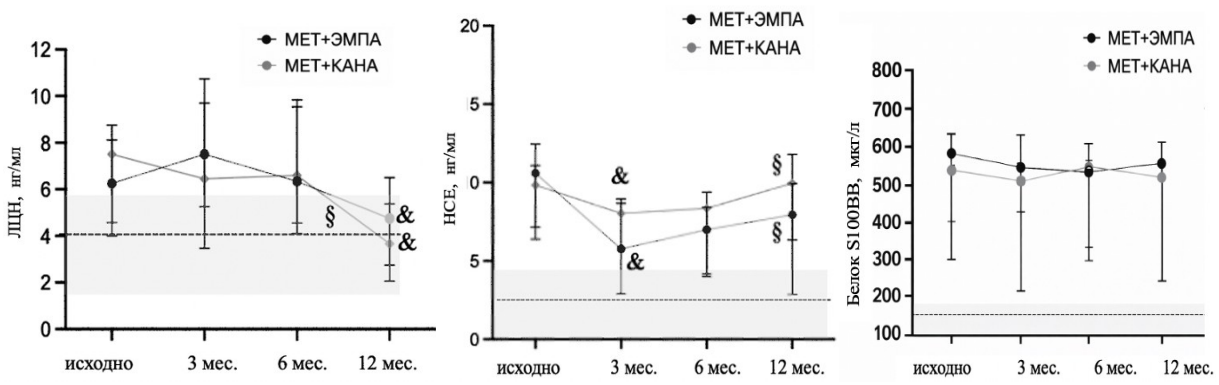


Рисунок 15 – Уровень легких цепей нейрофиламента, нейронспецифической енолазы и белка S100BB у больных сахарным диабетом 2 типа исходно и через 3, 6 и 12 месяцев терапии ингибиторами НГЛТ-2 типа

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

На фоне терапии иНГЛТ-2 типа у больных СД 2 типа отмечалась разнонаправленная динамика исследуемых маркеров нейроглиального повреждения.

Как видно из полученных данных, для ЛЦН в сыворотке крови было характерно снижение показателей к 12-му месяцу наблюдения, независимо от селективности применяемого препарата из группы иНГЛТ-2 типа. Данная динамика отражала уменьшение выраженности нейронального повреждения при снижении уровня HbA1c.

Для НСЕ было характерно снижение показателя к 3-му месяцу терапии с последующим увеличением значения к 12-му месяцу наблюдения без превышения исходных значений. Выраженность раннего снижения НСЕ в сыворотке крови ассоциировалась с быстрым улучшением показателей углеводного обмена и отсутствием его дальнейшего снижения при более медленном темпе снижения HbA1c.

Вместе с тем, нами не было выявлено изменений в концентрации белка S100BB в течение всего периода наблюдения, что может указывать на низкую чувствительность данного показателя к изменениям метаболического контроля.

Проведенный корреляционный анализ продемонстрировал наличие достоверной взаимосвязи между изменением уровня НСЕ через 3 месяца терапии иНГЛТ-2 типа и динамикой HbA1c ($r = 0,465$; $p = 0,005$). Полученные данные подтверждают согласованность изменений НСЕ как маркера нейронального повреждения с улучшением гликемического контроля на ранних этапах интенсификации сахароснижающей терапии.

Таким образом, у больных СД 2 типа показатели исследуемых маркеров нейроглиального повреждения отличались от таковых в контрольной группе, что указывает на наличие нейрональных и глиальных изменений, ассоциированных с нарушением углеводного обмена. В группах больных, получавших терапию иНГЛТ-2 типа различной селективности, изменения уровней ЛЦН и НСЕ носили сопоставимый характер, отражая сходное влияние терапии. Уровень белка S100BB на протяжении всего периода наблюдения достоверных изменений не претерпевал, что может свидетельствовать о меньшей чувствительности данного маркера к изменениям гликемического контроля.

Изменения маркеров нейронального повреждения были сопоставлены с результатами тестирования больных СД 2 типа, отражающими выраженность когнитивных нарушений.

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 составило 5,63 нг/мл при чувствительности 77% и специфичности 81% (Рисунок 16).

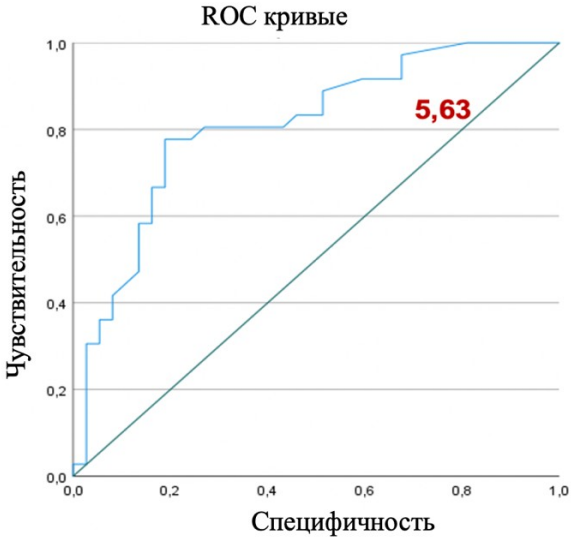


Рисунок 16 – ROC-кривая для определения оптимального порогового значения уровня легких цепей нейрофиламента, ассоциированного с улучшением когнитивного статуса у больных сахарным диабетом 2 типа на фоне терапии ингибиторами НГЛТ-2 типа

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 по данным логистического регрессионного анализа.

3.2.4 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

У больных СД 2 типа были выявлены структурные и функциональные изменения головного мозга, выраженность которых варьировала в зависимости от уровня гликемического контроля и характера сахароснижающей терапии.

Всем пациентам была выполнена МРТ головного мозга в состоянии покоя с оценкой структурных изменений белого и серого вещества. Выраженность очаговых изменений белого вещества оценивали по шкале Fazekas (0–3 балла), дополнительно анализировали наличие множественных очагов глиоза, состояние

периваскулярных пространств (PVS), признаки атрофии, расширение наружных и внутренних ликворных пространств, а также постишемические изменения.

Результаты сравнительного анализа структурных изменений головного мозга у больных СД 2 типа в зависимости от уровня гликемического контроля, а также динамика данных показателей на фоне 6 месяцев терапии иНГЛТ-2 типа представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Структурные изменения головного мозга у больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от уровня гликемического контроля и их динамика на фоне терапии ингибиторами НГЛТ-2 типа

Показатель	Целевой HbA1c (n = 17), n (%)	Нецелевой HbA1c, исходно (n = 32), n (%)	Нецелевой HbA1c, через 6 мес. терапии иНГЛТ-2 типа (n = 32), n (%)	p
Fazekas 0–1, n (%)	9 (52,9)	14 (43,8)	15 (46,9)	$p_{1,2,3} > 0,05$
Fazekas 2, n (%)	7 (41,2)	15 (46,9)	14 (43,8)	$p_{1,2,3} > 0,05$
Fazekas ≥ 3, n (%)	1 (5,9)	3 (9,4)	3 (9,4)	$p_{1,2,3} > 0,05$
Множественные очаги глиоза, n (%)	5 (29,4)	20 (62,5)	19 (59,4)	$p_{1,3} < 0,05$ $p_2 > 0,05$
PVS умеренные/выраженные, n (%)	14 (82,4)	26 (81,3)	25 (78,1)	$p_{1,2,3} > 0,05$
Расширение наружных ЛП, n (%)	12 (70,6)	21 (65,6)	20 (62,5)	$p_{1,2,3} > 0,05$
Расширение внутренних ЛП, n (%)	0 (0)	3 (9,4)	3 (9,4)	$p_{1,2,3} > 0,05$
Атрофия умеренная/выраженная, n (%)	9 (52,9)	17 (53,1)	16 (50,0)	$p_{1,2,3} > 0,05$
Постишемические изменения, n (%)	3 (17,6)	4 (12,5)	4 (12,5)	$p_{1,2,3} > 0,05$
Примечание: Fazekas – шкала оценки выраженности очаговых изменений белого вещества; PVS – периваскулярные пространства; ЛП – ликворные пространства; p1 – сравнение показателей больных с целевым и нецелевым HbA1c исходно; p2 – сравнение исходных и повторных показателей у больных с нецелевым HbA1c; p3 – сравнение показателей после 6 мес. терапии иНГЛТ-2 типа и группы с целевым HbA1c; p – уровень статистической значимости				

Как видно из представленных данных, при исходном сравнении групп (p_1) значимые различия были установлены по одному показателю: множественные очаги глиоза выявлялись чаще у больных с нецелевым уровнем HbA1c по

сравнению с больными с целевым уровнем HbA1c гликемического контроля (62,5% и 29,4% соответственно; p_1 <0,05). По остальным структурным характеристикам различий между группами выявлено не было (p_1> 0,05 по всем показателям).

При оценке динамики структурных показателей на фоне 6 месяцев терапии иНГЛТ-2 типа (p_2) признаков прогрессирования изменений тканей головного мозга у больных с нецелевым уровнем HbA1c зарегистрировано не было. Все изучаемые характеристики по завершении периода лечения оставались сопоставимыми с исходными значениями, новые очаги глиоза не были зафиксированы ни в одном из наблюдаемых случаев (p_2> 0,05 по всем показателям).

Сравнение структурных показателей головного мозга у больных с нецелевым уровнем HbA1c после 6 месяцев терапии иНГЛТ-2 типа с аналогичными показателями группы с целевым гликемическим контролем (p_3) показало, что большинство изучаемых характеристик между группами статистически не различались (p_3> 0,05). Исключение составила частота выявления множественных очагов глиоза, которая оставалась выше у пациентов с нецелевым уровнем HbA1c по сравнению с группой целевого уровня HbA1c (59,4% и 29,4% соответственно; p_3 <0,05), что может быть обусловлено необратимым характером глиоза как морфологического субстрата предшествующего повреждения ткани мозга.

Для оценки функциональной организации головного мозга была выполнена фМРТ. 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 17).

А) Б) В)

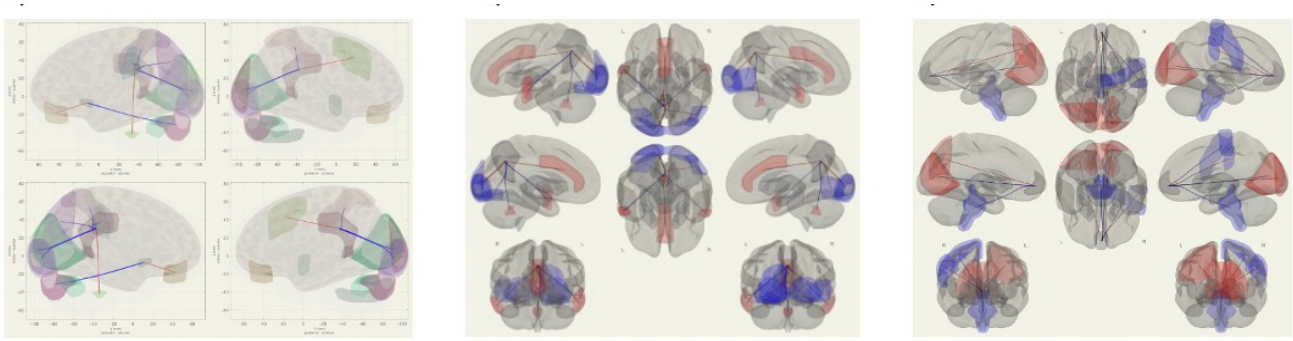


Рисунок 17 – Различия функциональной коннективности между больными сахарным диабетом 2 типа с целевым и нецелевым уровнем гликированного гемоглобина

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

Дополнительно, установлено снижение коннективности между задним отделом поясной извилины и правой и левой частями дорсальной сети внимания, что может свидетельствовать о перераспределении ресурсов, связанных с вниманием. Кроме того, выявлено снижение коннективности между задним отделом поясной извилины и затылочной долей, а также с медиальной зрительной корой, что может отражать изменения в обработке визуальной информации. У части больных отмечены признаки, характерные для изменения моторного контроля или эмоциональной регуляции, а также обработки речи и эмоций.

Изменения функциональной коннективности в ряде кортикальных и субкортикальных областей головного мозга, проявлявшиеся как повышением, так и снижением функциональной связности могут отражать компенсаторные и дезадаптивные механизмы перестройки функциональных нейронных сетей.

На фоне терапии иНГЛТ-2 типа при оценке фМРТ получены данные, свидетельствующие в пользу ослабления компенсаторной напряженности, выявленной в начале исследования (Рисунок 18).

Данные проявления характеризовались улучшением когнитивного контроля над сенсорной информацией, нормализацией патологической функциональной связности первичной зрительной коры, восстановлением более сегрегированной функциональной организации головного мозга, а также улучшением нисходящего

когнитивного контроля над зрительной информацией. Выявленные изменения могут отражать улучшение таламокортикальной регуляции, критически важной для когнитивных функций и сознания.

А) Б) В)

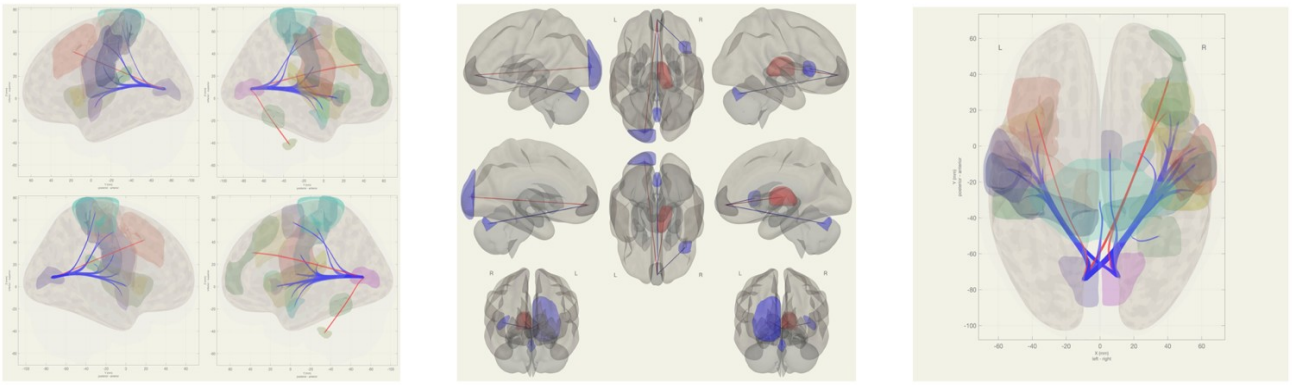


Рисунок 18 – Различия в функциональной коннективности у больных сахарным диабетом 2 типа на фоне терапии ингибиторами НГЛТ-2 типа по сравнению с исходными данными

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 интенсификации терапии при помощи иНГЛТ-2 типа признаков прогрессирования структурных изменений тканей головного мозга не выявлено. выявлено. Функциональные изменения, зарегистрированные по данным фМРТ, носили динамический характер. Так, при повторном исследовании через 6 месяцев терапии отмечались изменения паттернов функциональной коннективности по сравнению с исходными данными, что позволяет предположить связь функциональной организации нейронных сетей с параметрами гликемического контроля, а также приемом самих иНГЛТ-2 типа.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Сахарный диабет 2 типа остается одной из наиболее значимых проблем современного здравоохранения, занимая одно из первых мест в структуре причин инвалидизации и преждевременной смертности взрослого населения [108, 109]. Наряду с хорошо изученными сердечно-сосудистыми и почечными осложнениями, в последние годы активно изучается поражение центральной нервной системы при СД 2 типа, включающее развитие хронической ишемии головного мозга, структурные изменения белого вещества и когнитивные нарушения [41, 65, 123, 192].

Установлено, что наличие СД 2 типа ассоциировано с высоким риском ишемического инсульта и более тяжелым течением цереброваскулярной патологии [109, 146]. Современные подходы к лечению СД 2 типа в значительной степени ориентированы на снижение сердечно-сосудистого и почечного риска, что определило широкое внедрение иНГЛТ-2 типа в клиническую практику [47, 48, 81, 83]. Плейотропные эффекты препаратов данного класса включают влияние на гемодинамические, воспалительные и метаболические механизмы, выходящие за рамки исключительно сахароснижающего действия [87, 130]. Вместе с тем, влияние иНГЛТ-2 типа на структурно-функциональное состояние головного мозга изучено недостаточно, что и послужило основанием для проведения настоящей работы.

Экспериментальная модель СД 2 типа, воспроизводимая сочетанным применением стрептозотоцина, никотинамида и высокожировой диеты у крыс стока Wistar, является общепринятой для изучения диабетического повреждения головного мозга [181]. Известно, что в условиях хронической гипергликемии в нервной ткани активируются основные патогенетические каскады: полиоловый путь метаболизма глюкозы, накопление конечных продуктов гликирования, оксидативный стресс и хроническое нейровоспаление, что в совокупности приводит к нейрональной дисфункции и гибели клеток [40, 45, 196]. Немаловажно, что ОНМК при СД сопровождается достоверно бóльшим объемом ишемического

поражения и более выраженным неврологическим дефицитом по сравнению с животными без нарушений углеводного обмена [28, 57, 84], что обусловлено эндотелиальной дисфункцией, нарушением ауторегуляции мозгового кровотока и диабетической микроангиопатией. В то же время хроническое нарушение церебральной перфузии при СД приводит к прогрессирующей атрофии гиппокампа и коры головного мозга [44, 123], к стойкой активации микроглии и нейровоспалению [196], что в совокупности моделирует ключевые морфологические изменения ЦНС, характерные для поражения головного мозга при СД 2 типа у человека. В качестве биохимических маркеров нейронального и глиального повреждения при СД рассматриваются ЛЦН, НСЕ и S100ВВ, каждый из которых отражает различные механизмы повреждения нервной ткани в условиях гипергликемии. Так, повышение секреции S100ВВ может наблюдаться при высоких концентрациях глюкозы в плазме крови [111, 116] и ассоциироваться с когнитивной дисфункцией при СД 2 типа [112]. Кроме этого, ранее проведенные исследования показали, что уровень НСЕ связан с выраженностью поражения как центральной, так и периферической нервной системы [136, 154], а повышение ЛЦН напрямую ассоциировано со снижением когнитивного статуса у больных СД 2 типа [144].

В ходе проведенного исследования установлено, что экспериментальный СД 2 типа приводит к развитию выраженного нейронального и глиального повреждения головного мозга у крыс стока Wistar. Об этом свидетельствует достоверное повышение таких нейромаркеров, как ЛЦН, белок S100ВВ и НСЕ, а также более выраженный неврологический дефицит. Дополнительно, нами продемонстрировано, что хроническая гипергликемия приводила к выраженным морфологическим изменениям ткани головного мозга по сравнению с животными без СД, что согласуется с результатами, полученными в других экспериментальных работах. Так, группа исследователей во главе с O. Alvarez выявила схожие нарушения, включая когнитивную дисфункцию и структурные изменения гиппокампа у животных с экспериментальным СД [55]. Таким образом, результаты настоящего исследования подтвердили роль хронической гипергликемии в развитии нейроглиального повреждения.

Кроме вышеописанного, в экспериментальной части диссертационной работы впервые было проведено прямое сравнение нейропротективных эффектов иНГЛТ-2 типа различной степени селективности (высокоселективного эмпаглифлозина и низкоселективного канаглифлозина). Полученные нами результаты продемонстрировали, что применение обоих препаратов ассоциировано с меньшим объемом ишемического очага головного мозга, с менее выраженным неврологическим дефицитом, с более низким уровнем нейрональных маркеров, с сохранением морфологического и функционального состояния нейронов и меньшей активацией микроглии по сравнению с животными с СД без лечения и группой животных с СД, получавшей метформин. Ранее нами были обнаружены и описаны нейропротективные эффекты иНГЛТ-2 типа в условиях нормогликемии и острого церебрального повреждения у крыс стока Wistar [163]. Так, применение глифлозинов различной степени селективности приводило к уменьшению объема ишемии, снижению уровня маркеров нейроглиальной дисфункции и активации микроглии как при остром, так и при хроническом нарушении мозгового кровообращения [163]. Схожие закономерности представлены в обзорах A. Pawlos и соавт. и R. Rupanshu и соавт., посвященных нейропротективному потенциалу иНГЛТ-2 типа на моделях ишемического и метаболического повреждения головного мозга [130, 158]. Совокупность этих данных свидетельствует в пользу наличия у данного класса препаратов нейропротективного потенциала, который не является исключительно следствием коррекции гипергликемии, а может реализовываться посредством самостоятельных плейотропных механизмов. Результаты настоящего исследования подтвердили и расширили ранее полученные данные и продемонстрировали сохранение нейропротективных эффектов иНГЛТ-2 типа в условиях хронической гипергликемии.

Дополнительно, полученные нами данные согласуются с результатами ряда доклинических исследований, выполненных на сопоставимых моделях ишемического повреждения головного мозга. Так, группа авторов во главе с S. N. Amin в экспериментальной модели СД и ишемии-реперфузии головного мозга у крыс продемонстрировали, что применение эмпаглифлозина сопровождалось

достоверным уменьшением объема ишемического поражения, улучшением неврологических функций и снижением маркеров оксидативного стресса, воспаления и апоптоза клеток головного мозга [28]. В другом экспериментальном исследовании X. Dai и соавт. на модели транзиторной ишемии-реперфузии показали, что даже однократное введение эмпаглифлозина в конце периода окклюзии обеспечивало достоверное снижение объема инфаркта мозга, тем самым подтвердив наличие прямых нейропротективных механизмов, реализующихся независимо от гликемического контроля [84]. Примечательно, что нейропротективный потенциал иНГЛТ-2 типа сохранялся и в постишемическом периоде. Так, E. Vercalsteren и соавт. установили, что введение эмпаглифлозина животным с экспериментальным СД ассоциировалось с улучшением функционального состояния, предотвращением снижения численности перицитов и сохранением их структурно-функционального взаимодействия с эндотелиальными клетками микроциркуляторного русла, что, вероятно, способствует стабилизации нейроваскулярной единицы и снижению проницаемости гематоэнцефалического барьера [187].

Важно отметить, что в настоящем исследовании выявлены различия в выраженности нейропротективного эффекта между высокоселективным эмпаглифлозином и низкоселективным канаглифлозином, по всей видимости, обусловлено особенностями взаимодействия препаратов с транспортерами НГЛТ. В отличие от эмпаглифлозина, воздействующего преимущественно на НГЛТ-2 типа, канаглифлозин проявляет дополнительную аффинность к НГЛТ-1 типа, экспрессия которых широко представлена в ткани головного мозга, кишечном эпителии и кардиомиоцитах [92, 130]. Согласно данным R. Zheng и соавт., нейропротективный эффект канаглифлозина в модели ишемии-реперфузии реализуется посредством НГЛТ-1-зависимой активации АМФ-активируемой протеинкиназы и последующего снижения нейроапоптоза [46], что позволяет рассматривать канаглифлозин как препарат с дополнительным нейропротективным потенциалом, опосредованным через НГЛТ-1 типа. В доказательство этого предположения нами было получено более выраженное снижение активации микроглии на фоне

применения эмпаглифлозина, что может отражать дополнительный противовоспалительный потенциал данного препарата, реализующегося через подавление инфламмасомного пути и снижение продукции провоспалительных цитокинов. Как известно, хроническое нейровоспаление и активация микроглии признаются ключевыми факторами прогрессирования ишемического и нейродегенеративного повреждения головного мозга при СД [58, 128, 196], а уменьшение их выраженности на фоне терапии иНГЛТ-2 типа, как было установлено в настоящей работе, может указывать на прямое влияние препаратов данного класса на нейроны и глиальные клетки. Данное наблюдение согласуется с результатами M. Takashima и соавт., показавших, что предварительное введение иНГЛТ-2 типа уменьшало объем инфаркта и выраженность нарушений гематоэнцефалического барьера, независимо от сахароснижающего эффекта [115].

Известно, что у больных СД 2 типа поражение головного мозга носит многоуровневый характер и включает структурные, функциональные и нейрохимические изменения. Церебральная микроангиопатия проявляется накоплением очагов лейкоареоза, глиоза и лакунарных инфарктов в белом веществе, выявляемых при МРТ [53, 152], развитие которых обусловлено хронической гипергликемией, эндотелиальной дисфункцией и оксидативным стрессом [40, 41, 68, 104]. Параллельно прогрессируют нарушения функциональной коннективности нейронных сетей, в первую очередь сети пассивного режима работы (default mode network), связываемые с метаболическим стрессом и нейровоспалением [41, 104, 106]. Совокупность перечисленных процессов формирует клиническую картину прогрессирующего снижения когнитивных функций у больных СД 2 типа [41, 123, 192].

В настоящем исследовании у больных СД 2 типа исходно зафиксировано достоверное повышение концентраций ЛЦН, НСЕ и S100BB по сравнению с контрольной группой. При этом наиболее выраженные изменения регистрировались у пациентов с нецелевым уровнем HbA1c. Выявленная положительная корреляция между уровнем ЛЦН и HbA1c, а также обратная корреляция между ЛЦН и показателями когнитивного статуса по шкале MMSE

согласуются с данными N. Marutani и соавт., показавших связь уровня ЛЦН со снижением когнитивного статуса у больных СД 2 типа [144], а также с другими работами, продемонстрировавшими ассоциацию между концентрацией S100BB и когнитивной дисфункцией [112]. Дополнительно на фоне терапии иНГЛТ-2 типа при наблюдении за больными в течение 12 месяцев отмечалось достоверное снижение уровня ЛЦН независимо от селективности препарата, что, вероятно, отражает уменьшение выраженности нейронального повреждения при улучшении гликемического контроля. Необходимо отметить, что уменьшение концентрации НСЕ в крови наблюдалось преимущественно в первые 3 месяца терапии и, по нашему мнению, ассоциировалось с наиболее быстрой динамикой снижения HbA1c на начальном этапе лечения. В то же время концентрация S100BB в крови на протяжении всего периода наблюдения достоверных изменений не претерпевала, что может свидетельствовать о меньшей чувствительности данного маркера к изменениям метаболического контроля. При интерпретации полученных клинических данных следует учитывать системный характер поражения нервной ткани при СД, когда в патологический процесс в условиях гипергликемии вовлекается не только центральная, но и периферическая нервная система. Учитывая тот факт, что диабетическая нейропатия является одним из наиболее частых хронических осложнений СД [4, 9, 69, 94, 136], полученные изменения нейромаркеров могут быть применены в клинической практике и для оценки изменений со стороны периферической нервной системы на фоне сахароснижающей терапии.

Следует отметить, что НСЕ, несмотря на широкое использование в качестве показателя нейронального повреждения, не является строго специфичным маркером. Так, повышение концентрации НСЕ в крови может наблюдаться при различных патологических состояниях, сопровождающихся повреждением нервной ткани, включая диабетическую периферическую нейропатию, когнитивные нарушения и сосудистые поражения головного мозга [31, 71, 136, 154]. Известно, что данный фермент локализуется не только в нейронах, но и в нейроэндокринных клетках, в связи с чем его концентрация может

повышаться при различных патологических состояниях, включая СД 2 типа [154]. Ограничивать интерпретацию результатов может и ряд преаналитических факторов, например, гемолиз, приводящий к ложному повышению концентрации и диагностическим ошибкам [118, 162].

Изучение когнитивного статуса у больных СД 2 типа в рамках проведенного исследования подтвердило наличие связи хронической гипергликемии, инсулинорезистентности, сосудистого ремоделирования и нейровоспаления с развитием когнитивного дефицита, что согласуется с ранее опубликованными данными [6, 7]. Добавление к терапии иНГЛТ-2 типа, как и ожидалось, способствовало улучшению когнитивного статуса не только за счет достижения целевых значений HbA1c, но и за счет комплексного положительного влияния данного класса препаратов на метаболический профиль, системное воспаление и гемодинамику. Полученные нами данные об улучшении когнитивного статуса на фоне терапии иНГЛТ-2 типа согласуются с результатами крупных наблюдательных работ. Так, в популяционном исследовании, выполненном в Южной Корее, применение иНГЛТ-2 типа ассоциировалось со снижением риска болезни Альцгеймера и сосудистой деменции по сравнению с другими классами сахароснижающих препаратов [167]. Сопоставимые результаты получены в популяционном когортном исследовании, сравнившем арГПП-1, иНГЛТ-2 типа и ингибиторы ДПП-4 [56], а в ретроспективном когортном исследовании, проведенном в Германии, риск деменции на фоне терапии иНГЛТ-2 типа оказался ниже на 20% по сравнению с другими сахароснижающими препаратами [32]. Причинный характер этой связи получил дополнительное подтверждение в исследовании методом менделевской рандомизации [165]. Вместе с тем следует отметить, что мета-анализ 26 РКИ не выявил статистически значимого снижения риска деменции на фоне иНГЛТ-2 типа [49], что, по всей видимости, обусловлено коротким периодом наблюдения и отсутствием целевой когнитивной конечной точки в указанных работах. Интересно, что нейропротективный эффект иНГЛТ-2 типа в отношении риска деменции описан и у пациентов без сахарного диабета с

хронической сердечной недостаточностью [36], что может свидетельствовать о механизмах, не ограниченных исключительно гликемическим контролем.

Также, в клинической части проведенного исследования установлено, что структурные изменения тканей головного мозга у больных СД 2 типа ассоциированы с уровнем гликемического контроля [3]. Так, у пациентов с нецелевым уровнем HbA1c была выявлена более высокая распространенность множественных очагов глиоза по данным МРТ по сравнению с больными, имевшими целевые значения гликемии. Полученные данные согласуются с результатами ряда работ, продемонстрировавших роль церебральной микроангиопатии в формировании структурных изменений головного мозга при СД 2 типа и их связь со степенью компенсации углеводного обмена [53, 152]. Необходимо отметить тот факт, что при повторной оценке структурных МРТ-показателей через 6 месяцев интенсификации терапии иНГЛТ-2 типа признаков прогрессирования структурных изменений у пациентов с СД 2 типа выявлено не было, что свидетельствует о стабилизации морфологического состояния ткани головного мозга на фоне проводимого лечения. Дополнительно, нами не было установлено появления новых очагов глиоза на протяжении всего периода лечения, что может быть расценено как положительный результат от проводимой терапии.

Выполнение МРТ в «функциональном режиме» позволило наряду со структурными изменениями, оценить коннективность нейронных сетей у больных СД 2 типа. Выявленные в ходе работы результаты подтвердили негативное влияния хронической гипергликемии на функциональное состояние головного мозга при СД 2 типа, что соответствует имеющимся в литературе сведениям [41, 185]. Указанные нарушения носили более динамический характер по сравнению со структурными: уже через 6 месяцев интенсификации терапии на фоне терапии иНГЛТ-2 типа наблюдалась перестройка функциональных связей, проявлявшаяся ослаблением компенсаторной напряженности и нормализацией патологической функциональной связности ряда кортикальных и субкортикальных областей. С учетом высокой пластичности нейронных сетей эти сдвиги могут интерпретироваться как отражение динамической реорганизации мозговой

активности на фоне метаболических изменений, включая нормализацию глюкозы плазмы, а также объясняться возможным прямым положительным эффектом иНГЛТ-2 типа. Принимая во внимание результаты проспективного исследования, выполненного у больных СД 2 типа с умеренными когнитивными нарушениями, и показавшими улучшение по шкалам MoCA и MMSE, а также изменение паттернов активности мозга при применении дапаглифлозина в течение 36 недель [185], полученные нами данные не противоречат описанным изменениям функциональной коннективности на фоне терапии иНГЛТ-2 типа.

Вопрос о том, какой класс сахароснижающих препаратов обладает наибольшим нейропротективным потенциалом до настоящего времени остается дискутабельным. Так, плейотропные эффекты иНГЛТ-2 типа при СД 2 типа суммированы в некоторых нарративных обзорах, объединивших данные доклинических и клинических исследований [130, 164, 168]. Авторы продемонстрировали комплекс нейропротективных механизмов данного класса препаратов в виде снижения нейровоспаления, уменьшения выраженности оксидативного стресса, улучшения церебральной перфузии, а также оптимизации энергетического обмена [87]. Однако, как известно, такими механизмами действия в отношении нервной ткани обладают не только иНГЛТ-2 типа. Положительное влияние на структуры головного мозга сегодня описано для пиоглитазона и арГПП-1 [99, 132]. Установлено, что нейропротективные эффекты пиоглитазона реализуются через противовоспалительные и антиатерогенные механизмы активации рецепторов PPARγ, и способствуют снижению риска развития как первичного, так и повторного инсульта и MACE у пациентов с инсулинорезистентностью и СД 2 типа [39]. Кроме того, данные РКИ и мета-анализов свидетельствуют в пользу снижения частоты ишемического инсульта и сердечно-сосудистых исходов и при применении арГПП-1 [50, 51, 70, 114, 160]. Следует отметить и тот факт, что использование как арГПП-1, так и иНГЛТ-2 типа ассоциируется со снижением риска болезни Альцгеймера и деменции у пациентов с СД 2 типа [100, 156]. Несмотря на все полученные данные, исследования,

включающие комплексный анализ состояния центральной нервной системы по-прежнему остаются единичными.

Таким образом, проведенное клинико-экспериментальное исследование отличается от ранее выполненных работ комбинированным подходом в анализе нейробиохимических, нейропсихологических и нейровизуализирующих конечных точек, что существенно дополняет имеющуюся доказательную базу, касающуюся нейропротективных эффектов препаратов из группы иНГЛТ-2 типа.

Результаты экспериментального и клинического этапов исследования расширяют представления о механизмах повреждения ткани головного мозга при СД 2 типа и подтверждают значимость гликемического контроля, как одного из ключевых факторов, ассоциированных со структурно-функциональным состоянием головного мозга у больных СД 2 типа. Полученные данные обосновывают целесообразность раннего скрининга когнитивных нарушений, определения нейромаркеров и выполнения нейровизуализацирующих методик у больных СД 2 типа, а также выбора иНГЛТ-2 типа тип как класса сахароснижающих препаратов, обладающего потенциальными нейропротективными свойствами.

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 СОКРАЩЕНИЙ

арГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1

ГБ – гипертоническая болезнь

ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

ДИ – доверительный интервал

ДПНП – диабетическая периферическая нейропатия

ДПП-4 – дипептидилпептидаза-4

ИГХ – иммуногистохимическое исследование

ИМ – инфаркт миокарда

ИМТ – индекс массы тела

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

КАНА – канаглифлозин

ЛП – ликворные пространства

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ЛЦН – легкие цепи нейрофиламента

МЕТ – метформин

МРТ – магнитно-резонансная томография

НГЛТ – натрий-глюкозный котранспортер

НСЕ – нейронспецифическая енолаза

ОБ – окружность бедер

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОТ – окружность талии

ОШ – отношение шансов

ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест

РКИ – рандомизированное контролируемое исследование

СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СН – сердечная недостаточность

ФВ – фракция выброса

фМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография

ХБП – хроническая болезнь почек

ХНМК – хроническое нарушение мозгового кровообращения

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЦНС – центральная нервная система

ЭМПА – эмпаглифлозин

ADA – American Diabetes Association (Американская диабетическая ассоциация)

AGEs – Advanced glycation end-products (конечные продукты гликирования)

AUC – Area under the curve (площадь под кривой)

CVOT – Cardiovascular outcomes trial (исследование сердечно-сосудистых исходов)

FDR – False discovery rate (частота ложных обнаружений)

HbA1c – гликированный гемоглобин

HR – Hazard ratio (отношение рисков)

IDF – International Diabetes Federation (Международная федерация диабета)

MACE – Major adverse cardiovascular events (большие нежелательные сердечно-сосудистые события)

MMSE – Mini-Mental State Examination (краткая шкала оценки психического статуса)

MoCA – Montreal Cognitive Assessment (Монреальская шкала оценки когнитивных функций)

PVS – Perivascular spaces (периваскулярные пространства)

RAGE – Receptor for advanced glycation end-products (рецептор конечных продуктов гликирования)

S100BB – ββ-изоформа кальций-связывающего белка S100

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, О. Ю. Сухаревой. – 12-й выпуск. – Москва : Эндокринологический научный центр, 2025. – 220 с. – DOI 10.14341/algdc2025. – Текст : непосредственный.

2. Антифибротические эффекты ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2) у пациентов с сердечной недостаточностью / Ю. С. Игнатова, С. Ю. Шустер, Т. Б. Печерина, О. Л. Барбараш. – DOI 10.15829/1560-4071-2024-5580. – Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 1. – С. 82–88.

3. Высокоселективный ингибитор НГЛТ-2 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.]. – DOI 10.14341/probl13336. – Текст : непосредственный // Проблемы эндокринологии. – 2024. – Т. 70, № 4. – С. 44–56.

4. Гурьева, И. В. Диабетическая полинейропатия / И. В. Гурьева, О. С. Левин. – Текст : непосредственный // Consilium Medicum. – 2014. – Т. 16, № 4. – С. 36–40.

5. Дамулин, И. В. Болезнь мелких сосудов головного мозга : клинико-радиологические корреляции / И. В. Дамулин, В. А. Парфенов. – Текст : непосредственный // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 1. – С. 100–108.

6. Демидова, Т. Ю. Сахарный диабет 2 типа и когнитивные нарушения : от патогенеза к превентивной терапии и будущим стратегиям / Т. Ю. Демидова, Я. А. Белолипецкий. – DOI 10.62751/2713-0177-2025-6-4-10. – Текст : электронный // FOCUS. Эндокринология. – 2025. – Т. 6, № 4. – С. 77–93. – URL: https://doi.org/10.62751/2713-0177-2025-6-4-10 (дата обращения: 29.08.2026).

7. Демидова, Т. Ю. Современные представления о патогенезе когнитивных нарушений у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа / Т. Ю.

Демидова, А. С. Теплова, В. О. Ярманова. – DOI 10.21518/ms2024-411. – Текст : непосредственный // Медицинский совет. – 2024. – Т. 18, № 16. – С. 265–273.

8. Диабет-ассоциированная когнитивная дисфункция : современный взгляд / Е. Л. Насонов, Г. А. Мельниченко, М. А. Котова [и др.]. – Текст : непосредственный // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93, № 12. – С. 1442–1452.

9. Диагностика и рациональная терапия болевой формы диабетической периферической нейропатии : междисциплинарный консенсус экспертов / Г. Р. Галстян, Е. Г. Старостина, Н. Н. Яхно [и др.]. – Текст : непосредственный // Сахарный диабет. – 2019. – Т. 22, № 4. – С. 305–327.

10. Иммуногистохимические маркеры для нейробиологии / Д. Э. Коржевский, И. П. Григорьев, В. В. Гусельникова [и др.]. – Текст : непосредственный // Медицинский академический журнал. – 2019. – Т. 19, № 4. – С. 7–24.

11. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа при хронической сердечной недостаточности : влияние на ожидаемую продолжительность жизни в российской популяции / Д. В. Федяев, В. К. Федяева, Р. А. Терян [и др.]. – Текст : непосредственный // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2024. – Т. 46, № 4. – С. 20–29.

12. Микроглия черного вещества головного мозга человека : иммуногистохимическое исследование с использованием антител Iba-1 / Д. Э. Коржевский, О. В. Кирик, Е. Г. Сухорукова, М. А. Сырцова. – Текст : непосредственный // Медицинский академический журнал. – 2016. – Т. 16, № 2. – С. 73–76.

13. Опыт применения ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа у пациентов с хронической болезнью почек в реальной практике / Е. В. Шутов, А. С. Зыкова, М. Ю. Дудко [и др.]. – Текст : непосредственный // Эффективная фармакотерапия. – 2025. – Т. 21, № 36. – С. 16–21.

14. Парфенов, В. А. Хроническая ишемия мозга и сосудистая когнитивная недостаточность : диагностика, нейровизуализация, лечение / В. А. Парфенов. –

Текст : непосредственный // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2020. – Т. 12, № 3. – С. 4–11.

15. Российская ассоциация эндокринологов. Ожирение у взрослых : клинические рекомендации. – Москва, 2024. – 104 с. – Текст : электронный. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/28_3 (дата обращения: 29.08.2026).

16. Росстат. Демографический ежегодник России. 2024 : статистический сборник / Федеральная служба государственной статистики. – Москва : Росстат, 2024. – 502 с. – Текст : непосредственный.

17. Сахарный диабет в Российской Федерации : динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, О. К. Викулова [и др.]. – DOI 10.14341/DM13035. – Текст : непосредственный // Сахарный диабет. – 2023. – Т. 26, № 2. – С. 104–123.

18. Скворцова, В. И. Сосудистые заболевания мозга : нейровизуализация / В. И. Скворцова, М. М. Танашян. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 224 с. – Текст : непосредственный.

19. Шмидт, Е. В. Хроническая ишемия мозга : современное состояние проблемы / Е. В. Шмидт, В. В. Захаров, О. С. Левин. – Текст : непосредственный // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2021. – Т. 121, № 6. – С. 7–15.

20. Экспериментальное исследование нейропротективного эффекта ингибиторов НГЛТ-2 / А. В. Симаненкова, О. С. Фукс, Н. В. Тимкина [и др.]. – DOI 10.31857/S0869813922090035. – Текст : непосредственный // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2022. – Т. 109, № 9. – С. 1222–1238.

21. A component based noise correction method (CompCor) for BOLD and perfusion based fMRI / Y. Behzadi, K. Restom, J. Liau, T. T. Liu. – DOI 10.1016/j.neuroimage.2007.04.042. – Текст : непосредственный // NeuroImage. – 2007. – Vol. 37, no. 1. – P. 90–101.

22. A unified statistical approach for determining significant signals in images of cerebral activation / K. J. Worsley, S. Marrett, P. Neelin [et al.]. – DOI

10.1002/(SICI)1097-0193(1996)4:1<58::AID-HBM4>3.0.CO;2-O. – Текст : непосредственный // Human Brain Mapping. – 1996. – Vol. 4, no. 1. – P. 58–73.

23. Acute metformin preconditioning confers neuroprotection against focal cerebral ischaemia by pre-activation of AMPK-dependent autophagy / T. Jiang, J.-T. Yu, X.-C. Zhu [et al.]. – DOI 10.1111/bph.12655. – Текст : непосредственный // British Journal of Pharmacology. – 2014. – Vol. 171, no. 13. – P. 3146–3157.

24. Advanced glycation end-products : a review / R. Singh, A. Barden, T. Mori [et al.]. – DOI 10.1007/s001250051591. – Текст : непосредственный // Diabetologia. – 2001. – Vol. 44, no. 2. – P. 129–146.

25. Alzheimer blood biomarkers : practical guidelines for study design, pre-analytics and reporting / X. Zeng, Y. Chen, A. Sehrawat [et al.]. – DOI 10.1186/s13024-024-00711-1. – Текст : электронный // Molecular Neurodegeneration. – 2024. – Vol. 19. – Art. 40. – URL: https://doi.org/10.1186/s13024-024-00711-1 (дата обращения: 29.08.2026).

26. Alzheimer Disease Blood Biomarkers and Cognition Among Individuals With Diabetes and Overweight or Obesity / M. M. Mielke, J. K. Evans, R. H. Neiberg [et al.]. – DOI 10.1001/jamanetworkopen.2024.58149. – Текст : электронный // JAMA Network Open. – 2025. – Vol. 8, no. 2. – Art. e2458149. – URL: https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.58149 (дата обращения: 29.08.2026).

27. American Diabetes Association. Standards of Care in Diabetes – 2025. – Текст : непосредственный // Diabetes Care. – 2025. – Vol. 48, suppl. 1.

28. Amin, E. F. Empagliflozin attenuates transient cerebral ischemia/reperfusion injury in hyperglycemic rats via repressing oxidative-inflammatory-apoptotic pathway / E. F. Amin, R. Rifaai, R. Abdel-Latif. – DOI 10.1111/fcp.12548. – Текст : непосредственный // Fundamental & Clinical Pharmacology. – 2020. – Vol. 34, no. 5. – P. 548–558.

29. Ashburner, J. A fast diffeomorphic image registration algorithm (DARTEL) / J. Ashburner. – DOI 10.1016/j.neuroimage.2007.07.007. – Текст : непосредственный // NeuroImage. – 2007. – Vol. 38, no. 1. – P. 95–113.

30. Ashburner, J. Unified segmentation / J. Ashburner, K. J. Friston. – DOI 10.1016/j.neuroimage.2005.02.018. – Текст : непосредственный // NeuroImage. – 2005. – Vol. 26, no. 3. – P. 839–851.

31. Association Between Serum Neuron-specific Enolase Levels and Diabetic Neuropathy in Patients With Diabetes Mellitus : A Cross-sectional Study / L. C. V. Pusapati, V. Padma, S. V. Sathyapriya [et al.]. – DOI 10.7759/cureus.87214. – Текст : электронный // Cureus. – 2025. – Vol. 17, no. 7. – Art. e87214. – URL: https://doi.org/10.7759/cureus.87214 (дата обращения: 29.08.2026).

32. Association between SGLT2 inhibitor therapy and prolonged dementia-free survival in older adults with type 2 diabetes : a retrospective cohort study from Germany / T. Sarabhai, R. Zingel, J. Bohlken, K. Kostev. – DOI 10.1016/j.diabres.2025.112430. – Текст : непосредственный // Diabetes Research and Clinical Practice. – 2025. – Vol. 229. – Art. 112430.

33. Association of plasma neurofilament light chain with glycaemic control and insulin resistance in middle-aged adults / R. N. Thota, P. Chatterjee, S. Pedrini [et al.]. – DOI 10.3389/fendo.2022.915449. – Текст : электронный // Frontiers in Endocrinology. – 2022. – Vol. 13. – Art. 915449. – URL: https://doi.org/10.3389/fendo.2022.915449 (дата обращения: 29.08.2026).

34. Association of plasma YKL-40 with MRI, CSF, and cognitive markers of brain health and dementia / M. P. Pase, J. J. Himali, R. Puerta [et al.]. – DOI 10.1212/WNL.0000000000208075. – Текст : непосредственный // Neurology. – 2024. – Vol. 102, no. 4. – Art. e208075.

35. Association of SGLT2 inhibitor treatment with dementia risk in older adults with type 2 diabetes : a population-based cohort study / A. Shin, B. K. Koo, J. Y. Lee [et al.]. – DOI 10.1136/bmj-2024-079475. – Текст : электронный // BMJ. – 2024. – Vol. 386. – Art. e079475. – URL: https://doi.org/10.1136/bmj-2024-079475 (дата обращения: 29.08.2026).

36. Association of SGLT2 inhibitors and new-onset dementia in non-diabetic patients with heart failure / A. Hacil, M. Piccoli, Y. Antakly-Hanon [et al.]. – Текст :

непосредственный // European Journal of Heart Failure. – 2026. – Vol. 28, No 2. – Art. xuag038. – DOI 10.1093/ejhf/xuag038.

37. Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes : A Meta-analysis / D. K. McGuire, W. J. Shih, F. Cosentino [et al.]. – DOI 10.1001/jamacardio.2020.4511. – Текст : непосредственный // JAMA Cardiol. – 2021. – Vol. 6, no. 2. – P. 148–158.

38. Association of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors with time to dementia : a population-based cohort study / C. Y. Wu, C. Iskander, C. Wang [et al.]. – DOI 10.2337/dc22-1705. – Текст : непосредственный // Diabetes Care. – 2023. – Vol. 46, no. 2. – P. 297–304.

39. Azhari, H. F. The impacts of new antidiabetic drugs on the risk of ischemic and hemorrhagic strokes : a comprehensive review and meta-analysis of clinical trials / H. F. Azhari, J. Dawson. – DOI 10.3389/fstro.2024.1363954. – Текст : электронный // Frontiers in Stroke. – 2024. – Vol. 3. – Art. 1363954. – URL: https://doi.org/10.3389/fstro.2024.1363954 (дата обращения: 29.08.2026).

40. Baynes, J. W. Role of oxidative stress in diabetic complications : a new perspective on an old paradigm / J. W. Baynes, S. R. Thorpe. – DOI 10.2337/diabetes.48.1.1. – Текст : непосредственный // Diabetes. – 1999. – Vol. 48, no. 1. – P. 1–9.

41. Biessels, G. J. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus : mechanisms and clinical implications / G. J. Biessels, F. Despa. – DOI 10.1038/s41574-018-0048-7. – Текст : непосредственный // Nat Rev Endocrinol. – 2018. – Vol. 14, no. 10. – P. 591–604.

42. Binding of S100 proteins to RAGE : an update / E. Leclerc, G. Fritz, S. W. Vetter, C. W. Heizmann. – DOI 10.1016/j.bbamcr.2008.11.016. – Текст : непосредственный // Biochim Biophys Acta. – 2009. – Vol. 1793, no. 6. – P. 993–1007.

43. Blood-based biomarkers for Alzheimer’s disease : towards clinical implementation / C. E. Teunissen, I. M. W. Verberk, E. H. Thijssen [et al.]. – DOI 10.1016/S1474-4422(21)00361-6. – Текст : непосредственный // The Lancet Neurology. – 2022. – Vol. 21, no. 1. – P. 66–77.

44. Brain atrophy in cerebral small vessel diseases : extent, consequences, technical limitations and perspectives : the HARNESS initiative / F. De Guio, M. Duering, F. Fazekas [et al.]. – DOI 10.1177/0271678X19888967. – Текст : непосредственный // Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. – 2020. – Vol. 40, no. 2. – P. 231–245.

45. Brownlee, M. The pathobiology of diabetic complications : a unifying mechanism / M. Brownlee. – DOI 10.2337/diabetes.54.6.1615. – Текст : непосредственный // Diabetes. – 2005. – Vol. 54, no. 6. – P. 1615–1625.

46. Canagliflozin ameliorates neuronal injury after cerebral ischemia reperfusion by targeting SGLT1 and AMPK-dependent apoptosis / Z. Zheng, X. Chen, Y. Zhang [et al.]. – DOI 10.1016/j.neurot.2023.11.002. – Текст : электронный // Neurotherapeutics. – 2024. – Vol. 21, no. 2. – Art. e00305. – URL: https://doi.org/10.1016/j.neurot.2023.11.002 (дата обращения: 29.08.2026).

47. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes / B. Neal, V. Perkovic, K. W. Mahaffey [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa1611925. – Текст : непосредственный // N Engl J Med. – 2017. – Vol. 377, no. 7. – P. 644–657.

48. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy / V. Perkovic, M. J. Jardine, B. Neal [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa1811744. – Текст : непосредственный // N Engl J Med. – 2019. – Vol. 380, no. 24. – P. 2295–2306.

49. Cardioprotective glucose-lowering agents and dementia risk : a systematic review and meta-analysis / A. Seminer, A. Mulihano, C. O'Brien [et al.]. – DOI 10.1001/jamaneurol.2025.0360. – Текст : непосредственный // JAMA Neurology. – 2025. – Vol. 82, no. 5. – P. 450–460.

50. Cardiovascular and renal outcomes with efpeglenatide in type 2 diabetes (AMPLITUDE-O) / H. C. Gerstein, N. Sattar, J. Rosenstock [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa2108269. – Текст : непосредственный // N Engl J Med. – 2021. – Vol. 385, no. 10. – P. 896–907.

51. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes : a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials / S. L. Kristensen, R. Rørth, P. S. Jhund [et al.]. – DOI

10.1016/S2213-8587(19)30249-9. – Текст : непосредственный // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2019. – Vol. 7, no. 10. – P. 776–785.

52. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes / C. P. Cannon, R. Pratley, S. Dagogo-Jack [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa2004967. – Текст : непосредственный // N Engl J Med. – 2020. – Vol. 383, no. 15. – P. 1425–1435.

53. Cerebral microvascular lesions on high-resolution 7-Tesla MRI in patients with type 2 diabetes / M. Brundel, Y. D. Reijmer, S. J. van Veluw [et al.]. – DOI 10.2337/db14-0122. – Текст : непосредственный // Diabetes. – 2014. – Vol. 63, no. 10. – P. 3523–3529.

54. Clock Drawing : A Neuropsychological Analysis / M. Freedman, L. Leach, E. Kaplan [et al.]. – Oxford : Oxford University Press, 1994. – 192 p. – Текст : непосредственный.

55. Cognitive dysfunction and hippocampal changes in experimental type 1 diabetes / E. O. Alvarez, J. Beauquis, Y. Revsin [et al.]. – DOI 10.1016/j.bbr.2008.11.001. – Текст : непосредственный // Behav Brain Res. – 2009. – Vol. 198, no. 1. – P. 224–230.

56. Comparative dementia risk with GLP-1 receptor agonists, SGLT2 inhibitors, or DPP-4 inhibitors : a population-based cohort study / C.-Y. Wu, W. Alkabbani, B. R. Shah [et al.]. – DOI 10.1186/s13195-025-01929-x. – Текст : электронный // Alzheimer's Research & Therapy. – 2025. – Vol. 17. – Art. 269. – URL: https://doi.org/10.1186/s13195-025-01929-x (дата обращения: 29.08.2026).

57. Comparative evaluation of GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors neuroprotective properties in transient brain ischaemia / A. Simanenkova, T. Vlasov, T. Karonova [et al.]. – Текст : непосредственный // Diabetologia. – 2021. – Vol. 64, suppl. 1. – P. S1–S380.

58. DAMP signaling is a key pathway inducing immune modulation after brain ischemia / A. Liesz, A. Dalpke, E. Mracsko [et al.]. – DOI 10.1523/JNEUROSCI.2439-14.2015. – Текст : непосредственный // J Neurosci. – 2015. – Vol. 35, no. 2. – P. 583–598.

59. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes / S. D. Wiviott, I. Raz, M. P. Bonaca [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa1812389. – Текст : непосредственный // N Engl J Med. – 2019. – Vol. 380, no. 4. – P. 347–357.

60. Dapagliflozin decreases small dense low-density lipoprotein cholesterol and increases high-density lipoprotein 2 cholesterol in patients with type 2 diabetes : comparison with sitagliptin / T. Hayashi, T. Fukui, N. Nakanishi [et al.]. – DOI 10.1186/s12933-016-0491-5. – Текст : электронный // Cardiovascular Diabetology. – 2017. – Vol. 16. – Art. 8. – URL: https://doi.org/10.1186/s12933-016-0491-5 (дата обращения: 29.08.2026).

61. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction (DELIVER) / S. D. Solomon, J. J. V. McMurray, B. Claggett [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa2206286. – Текст : непосредственный // N Engl J Med. – 2022. – Vol. 387, no. 12. – P. 1089–1098.

62. Dapagliflozin in Myocardial Infarction Without Diabetes or Heart Failure / S. James, D. Erlinge, R. F. Storey [et al.]. – DOI 10.1056/EVIDoa2300286. – Текст : электронный // NEJM Evidence. – 2024. – Vol. 3, no. 5. – Art. EVIDoa2300286. – URL: https://doi.org/10.1056/EVIDoa2300286 (дата обращения: 29.08.2026).

63. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease / H. J. L. Heerspink, B. V. Stefánsson, R. Correa-Rotter [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa2024816. – Текст : непосредственный // New England Journal of Medicine. – 2020. – Vol. 383, no. 15. – P. 1436–1446.

64. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction / J. J. V. McMurray, S. D. Solomon, S. E. Inzucchi [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa1911303. – Текст : непосредственный // N Engl J Med. – 2019. – Vol. 381, no. 21. – P. 1995–2008.

65. Diabetes and cognitive decline in midlife / A. M. Rawlings, A. R. Sharrett, A. L. C. Schneider [et al.]. – Текст : непосредственный // Annals of Internal Medicine. – 2014. – Vol. 161, no. 11. – P. 785–793.

66. Diabetes and poor outcomes within 6 months after ischemic stroke : the China National Stroke Registry / Q. Jia, X. Zhao, C. Wang [et al.]. – DOI

10.1161/STROKEAHA.111.621649. – Текст : непосредственный // Stroke. – 2011. – Vol. 42, no. 10. – P. 2758–2762.

67. Diabetes and stroke : what are the connections? / O. Mosenzon, A. Y. Y. Cheng, A. A. Rabinstein, S. Sacco. – DOI 10.5853/jos.2022.02306. – Текст : электронный // Journal of Stroke. – 2023. – Vol. 25, no. 1. – P. 26–38. – URL: https://doi.org/10.5853/jos.2022.02306 (дата обращения: 29.08.2026).

68. Diabetes and vascular disease : pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy / J. A. Beckman, F. Paneni, F. Cosentino [et al.]. – DOI 10.1093/eurheartj/eht149. – Текст : непосредственный // Eur. Heart J. – 2013. – Vol. 34, no. 31. – P. 2436–2449.

69. Diabetic neuropathy / E. L. Feldman, B. C. Callaghan, R. Pop-Busui [et al.]. – DOI 10.1038/s41572-019-0097-9. – Текст : электронный // Nat Rev Dis Primers. – 2019. – Vol. 5, no. 1. – Art. 41. – URL: https://doi.org/10.1038/s41572-019-0097-9 (дата обращения: 29.08.2026).

70. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND) : a double-blind, randomised placebo-controlled trial / H. C. Gerstein, H. M. Colhoun, G. R. Dagenais [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(19)31149-3. – Текст : непосредственный // Lancet. – 2019. – Vol. 394, no. 10193. – P. 121–130.

71. Effect of photobiomodulation on serum neuron-specific enolase (NSE) among patients with diabetic peripheral neuropathy : a pilot study / M. Anju, S. Ummer, A. G. Maiya [et al.]. – DOI 10.1016/j.dsx.2020.06.065. – Текст : непосредственный // Diabetes & Metabolic Syndrome. – 2020. – Vol. 14, no. 5. – P. 1061–1063.

72. Effect of SGLT2 inhibitors on stroke and atrial fibrillation in diabetic kidney disease : results from the CREDENCE trial and meta-analysis / Z. Zhou, M. J. Jardine, Q. Li [et al.]. – DOI 10.1161/STROKEAHA.120.031623. – Текст : непосредственный // Stroke. – 2021. – Vol. 52, no. 5. – P. 1545–1556.

73. Effects of empagliflozin on lipoprotein subfractions in patients with type 2 diabetes : data from a randomized, placebo-controlled study / M. Rau, K. Thiele, N.-U. K. Hartmann [et al.]. – DOI 10.1016/j.atherosclerosis.2021.06.915. – Текст : непосредственный // Atherosclerosis. – 2021. – Vol. 330. – P. 8–13.

74. Effects of metformin in experimental stroke / J. Li, S. E. Benashski, V. R. Venna [et al.]. – DOI 10.1161/STROKEAHA.110.589697. – Текст : непосредственный // Stroke. – 2010. – Vol. 41, no. 11. – P. 2645–2652.

75. Effects of SGLT2 inhibitors on BP and cardiometabolic risk / A. Katsimardou, P. Theofilis, A. Vordoni [et al.]. – DOI 10.3390/ijms252212384. – Текст : электронный // Int J Mol Sci. – 2024. – Vol. 25, no. 22. – Art. 12384. – URL: https://doi.org/10.3390/ijms252212384 (дата обращения: 29.08.2026).

76. Effects of SGLT2 inhibitors on stroke and its subtypes in patients with type 2 diabetes : a systematic review and meta-analysis / W. H. Tsai, S. M. Chuang, S. C. Liu [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-021-94945-4. – Текст : электронный // Sci Rep. – 2021. – Vol. 11, no. 1. – Art. 15364. – URL: https://doi.org/10.1038/s41598-021-94945-4 (дата обращения: 29.08.2026).

77. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on 24-hour ambulatory blood pressure : a systematic review and meta-analysis / W. L. Baker, L. F. Buckley, M. S. Kelly [et al.]. – DOI 10.1161/JAHA.117.005686. – Текст : электронный // Journal of the American Heart Association. – 2017. – Vol. 6, no. 5. – Art. e005686. – URL: https://doi.org/10.1161/JAHA.117.005686 (дата обращения: 29.08.2026).

78. Ekanayake, P. Increase in hematocrit with SGLT-2 inhibitors : hemoconcentration from diuresis or increased erythropoiesis after amelioration of hypoxia? / P. Ekanayake, S. Mudaliar. – DOI 10.1016/j.dsx.2022.102702. – Текст : непосредственный // Diabetes & Metabolic Syndrome. – 2023. – Vol. 17, no. 2. – Art. 102702.

79. Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease : a collaborative meta-analysis. – Текст : непосредственный // Lancet. – 2010. – Vol. 375, no. 9733. – P. 2215–2222.

80. Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. – Текст : непосредственный // N Engl J Med. – 2011. – Vol. 364, no. 9. – P. 829–841.

81. EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease / W. G. Herrington, N. Staplin, C. Wanner [et al.]. – Текст : непосредственный // N Engl J Med. – 2023. – Vol. 388, no. 2. – P. 117–127.

82. Empagliflozin after Acute Myocardial Infarction (EMPACT-MI) / J. Butler, G. Filippatos, F. Jamal [et al.]. – Текст : непосредственный // N Engl J Med. – 2024. – Vol. 390, no. 16. – P. 1451–1460.

83. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes / B. Zinman, C. Wanner, J. M. Lachin [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa1504720. – Текст : непосредственный // N Engl J Med. – 2015. – Vol. 373, no. 22. – P. 2117–2128.

84. Empagliflozin demonstrates neuroprotective and cardioprotective effects by reducing ischemia/reperfusion damage in rat models of ischemic stroke and myocardial infarction / W. Dai, R. Alavi, J. Li [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-025-93483-7. – Текст : электронный // Scientific Reports. – 2025. – Vol. 15. – Art. 8986. – URL: https://doi.org/10.1038/s41598-025-93483-7 (дата обращения: 29.08.2026).

85. Empagliflozin in HFpEF (EMPEROR-Preserved) / S. D. Anker, J. Butler, G. Filippatos [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa2107038. – Текст : непосредственный // N Engl J Med. – 2021. – Vol. 385, no. 16. – P. 1451–1461.

86. Empagliflozin in HFrEF (EMPEROR-Reduced) / M. Packer, S. D. Anker, J. Butler [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa2022190. – Текст : непосредственный // N Engl J Med. – 2020. – Vol. 383, no. 15. – P. 1413–1424.

87. Empagliflozin targets Mfn1 and Opa1 to attenuate microglia-mediated neuroinflammation in retinal ischemia and reperfusion injury / Z. Yang, Y. Liu, X. Chen [et al.]. – DOI 10.1186/s12974-023-02982-9. – Текст : электронный // Journal of Neuroinflammation. – 2023. – Vol. 20. – Art. 296. – URL: https://doi.org/10.1186/s12974-023-02982-9 (дата обращения: 29.08.2026).

88. Enhancing the GLP-1 receptor signaling pathway leads to proliferation and neuroprotection in human neuroblastoma cells / Y. Li, D. Tweedie, M. P. Mattson [et al.]. – DOI 10.1111/j.1471-4159.2010.06731.x. – Текст : непосредственный // J Neurochem. – 2010. – Vol. 113, no. 6. – P. 1621–1631.

89. Epidemiology of Type 2 Diabetes – Global Burden and Forecasted Trends / M. A. B. Khan, J. J. Hashim, J. K. King [et al.]. – DOI 10.2991/jegh.k.191028.001. – Текст : непосредственный // J Epidemiol Glob Health. – 2020. – Vol. 10, no. 1. – P. 107–111.

90. Erickson, M. A. Blood–brain barrier dysfunction as a cause and consequence of Alzheimer's disease / M. A. Erickson, W. A. Banks. – DOI 10.1038/jcbfm.2013.135. – Текст : непосредственный // J. Cereb. Blood Flow Metab. – 2013. – Vol. 33, no. 10. – P. 1500–1513.

91. Experimental studies of ischemic brain edema : a new experimental model of cerebral embolism in which recirculation can be introduced into the ischemic area / J. Koizumi, Y. Yoshida, T. Nakazawa, G. Ooneda. – Текст : непосредственный // Japanese Journal of Stroke. – 1986. – Vol. 8. – P. 1–8.

92. Fan, X. Reduction in SGLT1 mRNA expression in the ventromedial hypothalamus improves counterregulatory responses to hypoglycemia / X. Fan, O. Chan, Y. Ding. – DOI 10.2337/db15-0022. – Текст : непосредственный // Diabetes. – 2015. – Vol. 64, no. 10. – P. 3564–3572.

93. Folstein, M. F. Mini-mental state / M. F. Folstein, S. E. Folstein, P. R. McHugh. – DOI 10.1016/0022-3956(75)90026-6. – Текст : непосредственный // J Psychiatr Res. – 1975. – Vol. 12, no. 3. – P. 189–198.

94. Forbes, J. M. Mechanisms of diabetic complications / J. M. Forbes, M. E. Cooper. – DOI 10.1152/physrev.00045.2011. – Текст : непосредственный // Physiol. Rev. – 2013. – Vol. 93, no. 1. – P. 137–188.

95. Fundus autofluorescence in diabetic retinopathy / O. M. Dumitrescu, M. Zemba, D. C. Brănişteanu [et al.]. – DOI 10.3390/jpm14080793. – Текст : электронный // J Pers Med. – 2024. – Vol. 14, no. 8. – Art. 793. – URL: https://doi.org/10.3390/jpm14080793 (дата обращения: 29.08.2026).

96. Georgianos, P. I. Ambulatory blood pressure reduction with SGLT-2 inhibitors : dose-response meta-analysis and comparative evaluation with low-dose hydrochlorothiazide / P. I. Georgianos, R. Agarwal. – DOI 10.2337/dc18-2207. – Текст : непосредственный // Diabetes Care. – 2019. – Vol. 42, no. 4. – P. 693–700.

97. Giacco, F. Oxidative stress and diabetic complications / F. Giacco, M. Brownlee. – DOI 10.1161/CIRCRESAHA.110.223545. – Текст : непосредственный // Circ. Res. – 2010. – Vol. 107, no. 9. – P. 1058–1070.

98. Glial and vascular cell regulation of the blood–brain barrier in diabetes / X. Li, Y. Cai, Z. Zhang, J. Zhou. – DOI 10.4093/dmj.2021.0146. – Текст : непосредственный // Diabetes & Metabolism Journal. – 2022. – Vol. 46, no. 2. – P. 222–238.

99. GLP-1 receptor agonist as a modulator of innate immunity / J. Chen, A. Mei, Y. Wei [et al.]. – DOI 10.3389/fimmu.2022.997578. – Текст : электронный // Front Immunol. – 2022. – Vol. 13. – Art. 997578. – URL: https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.997578 (дата обращения: 29.08.2026).

100. GLP-1RA and SGLT2i medications for type 2 diabetes and Alzheimer disease and related dementias / H. Tang, W. T. Donahoo, S. T. DeKosky [et al.]. – DOI 10.1001/jamaneurol.2025.0353. – Текст : непосредственный // JAMA Neurology. – 2025. – Vol. 82, no. 5. – P. 439–449.

101. Guidance for use of neurofilament light chain as a cerebrospinal fluid and blood biomarker in multiple sclerosis management / M. S. Freedman, S. Gnanapavan, R. A. Booth [et al.]. – DOI 10.1016/j.ebiom.2024.104970. – Текст : электронный // eBioMedicine. – 2024. – Vol. 101. – Art. 104970. – URL: https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2024.104970 (дата обращения: 29.08.2026).

102. High Serum Neuron-Specific Enolase Level Is Associated with Mild Cognitive Impairment in Patients with Diabetic Retinopathy / Z.-W. Yu, R. Liu, X. Li [et al.]. – DOI 10.2147/DMSO.S249126. – Текст : непосредственный // Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity. – 2020. – Vol. 13. – P. 1359–1365.

103. How S100B crosses brain barriers and why it is considered a peripheral marker of brain injury / V. Gayger-Dias, A. F. K. Vizuete, L. Rodrigues [et al.]. – DOI 10.1177/15353702231214260. – Текст : непосредственный // Experimental Biology and Medicine. – 2023. – Vol. 248, no. 22. – P. 2109–2119.

104. Hyperglycemia-induced blood-brain barrier dysfunction : mechanisms and therapeutic interventions / C. Chen, X. Xu, J. Lu [et al.]. – DOI

10.1016/j.mvr.2025.104820. – Текст : непосредственный // Microvascular Research. – 2025. – Vol. 160. – Art. 104820.

105. Iadecola, C. The immunology of stroke / C. Iadecola, J. Anrather. – DOI 10.1038/nm.2399. – Текст : непосредственный // Nat Med. – 2011. – Vol. 17, no. 7. – P. 796–808.

106. Iadecola, C. The neurovascular unit coming of age : a journey through neurovascular coupling in health and disease / C. Iadecola. – DOI 10.1016/j.neuron.2017.07.030. – Текст : непосредственный // Neuron. – 2017. – Vol. 96, no. 1. – P. 17–42.

107. Increased permeability of the blood-brain barrier in a diabetic mouse model (Leprdb/db mice) / M. A. Alshammari, A. O. Alshehri, F. Alqahtani [et al.]. – DOI 10.3390/ijms25147768. – Текст : электронный // International Journal of Molecular Sciences. – 2024. – Vol. 25, no. 14. – Art. 7768. – URL: https://doi.org/10.3390/ijms25147768 (дата обращения: 29.08.2026).

108. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Global Burden of Disease Study 2019 Results. – Seattle : IHME, 2020. – Текст : электронный. – URL: https://ghdx.healthdata.org/gbd-2019 (дата обращения: 29.08.2026).

109. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. – 11th ed. – Brussels : International Diabetes Federation, 2025. – 160 p. – Текст : непосредственный.

110. KDIGO Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. – Текст : непосредственный // Kidney Int. – 2022. – Vol. 102, suppl. 5S. – P. S1–S127.

111. Kubis-Kubiak, A. The impact of high glucose or insulin exposure on S100B protein levels, oxidative and nitrosative stress and DNA damage in neuron-like cells / A. Kubis-Kubiak, B. Wiatrak, A. Piwowar. – DOI 10.3390/ijms22115526. – Текст : электронный // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Vol. 22, no. 11. – Art. 5526. – URL: https://doi.org/10.3390/ijms22115526 (дата обращения: 29.08.2026).

112. Levels of serum S100B are associated with cognitive dysfunction in patients with type 2 diabetes / H. Yu, H. Li, X. Liu [et al.]. – DOI 10.18632/aging.102873. –

Текст : электронный // Aging. – 2020. – Vol. 12, no. 5. – P. 4193–4203. – URL: https://doi.org/10.18632/aging.102873 (дата обращения: 29.08.2026).

113. Libby, P. Atherosclerosis : successes, surprises, and future challenges / P. Libby, K. E. Bornfeldt, A. R. Tall. – DOI 10.1161/CIRCRESAHA.116.308334. – Текст : непосредственный // Circ. Res. – 2016. – Vol. 118, no. 4. – P. 531–534.

114. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes / S. P. Marso, G. H. Daniels, K. Brown-Frandsen [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa1603827. – Текст : непосредственный // N Engl J Med. – 2016. – Vol. 375, no. 4. – P. 311–322.

115. Low-dose sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor ameliorates ischemic brain injury in mice through pericyte protection without glucose-lowering effects / M. Takashima, K. Nakamura, T. Kiyohara [et al.]. – DOI 10.1038/s42003-022-03605-4. – Текст : электронный // Communications Biology. – 2022. – Vol. 5. – Art. 653. – URL: https://doi.org/10.1038/s42003-022-03605-4 (дата обращения: 29.08.2026).

116. Lu, Z. RAGE plays key role in diabetic retinopathy : a review / Z. Lu, B. Fan, Y. Li, Y. Zhang. – DOI 10.1186/s12938-023-01194-9. – Текст : электронный // BioMedical Engineering OnLine. – 2023. – Vol. 22. – Art. 128. – URL: https://doi.org/10.1186/s12938-023-01194-9 (дата обращения: 29.08.2026).

117. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / M. J. Davies, V. R. Aroda, B. S. Collins [et al.]. – DOI 10.2337/dci22-0034. – Текст : непосредственный // Diabetes Care. – 2022. – Vol. 45, no. 11. – P. 2753–2786.

118. Managing hemolysis in serum neuron-specific enolase measurements : an automated algorithm for routine practice / R. V. Nome, E. Paus, J. E. Gehin [et al.]. – DOI 10.1080/00365513.2024.2359091. – Текст : непосредственный // Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation. – 2024. – Vol. 84, no. 4. – P. 225–229.

119. Markus, H. S. Cerebral small vessel disease : recent advances and future directions / H. S. Markus, F. E. de Leeuw. – DOI 10.1177/17474930221144911. – Текст : непосредственный // International Journal of Stroke. – 2023. – Vol. 18, no. 1. – P. 4–14.

120. Mechanism of increased LDL (low-density lipoprotein) and decreased triglycerides with SGLT2 (sodium-glucose cotransporter 2) inhibition / D. Basu, L.-A. Huggins, D. Scerbo [et al.]. – DOI 10.1161/ATVBAHA.118.311339. – Текст : непосредственный // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2018. – Vol. 38, no. 9. – P. 2207–2216.

121. Methods to detect, characterize, and remove motion artifact in resting-state fMRI / J. D. Power, A. Mitra, T. O. Laumann [et al.]. – DOI 10.1016/j.neuroimage.2013.08.048. – Текст : непосредственный // NeuroImage. – 2014. – Vol. 84, no. 1. – P. 320–341.

122. Modeling geometric deformations in EPI time series / J. L. R. Andersson, C. Hutton, J. Ashburner [et al.]. – DOI 10.1006/nimg.2001.0746. – Текст : непосредственный // NeuroImage. – 2001. – Vol. 13, no. 5. – P. 903–919.

123. Moheet, A. Impact of diabetes on cognitive function and brain structure / A. Moheet, S. Mangia, E. R. Seaquist. – DOI 10.1111/nyas.12807. – Текст : непосредственный // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2015. – Vol. 1353, no. 1. – P. 60–71.

124. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer and normal aging / F. Fazekas, J. B. Chawluk, A. Alavi [et al.]. – DOI 10.2214/ajr.149.2.351. – Текст : непосредственный // AJR Am J Roentgenol. – 1987. – Vol. 149, no. 2. – P. 351–356.

125. Negative association of serum neurofilament light chain with estimated glomerular filtration rate levels and the impact of gender / H. Peng, Z. Liang, B. Huang [et al.]. – DOI 10.3389/fneur.2024.1457984. – Текст : электронный // Frontiers in Neurology. – 2024. – Vol. 15. – Art. 1457984. – URL: https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1457984 (дата обращения: 29.08.2026).

126. Neurofilament-light chain quantification by Simoa and Ella in plasma from patients with dementia : a comparative study / M. Truffi, M. Garofalo, A. Ricciardi [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-023-29704-8. – Текст : электронный // Scientific Reports. – 2023. – Vol. 13. – Art. 4041. – URL: https://doi.org/10.1038/s41598-023-29704-8 (дата обращения: 29.08.2026).

127. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration / J. M. Wardlaw, E. E. Smith, G. J. Biessels

[et al.]. – DOI 10.1016/S1474-4422(13)70124-8. – Текст : непосредственный // The Lancet Neurology. – 2013. – Vol. 12, no. 8. – P. 822–838.

128. Neuroinflammation in Alzheimer’s disease / M. T. Heneka, M. J. Carson, J. El Khoury [et al.]. – DOI 10.1016/S1474-4422(15)70016-5. – Текст : непосредственный // Lancet Neurol. – 2015. – Vol. 14, no. 4. – P. 388–405.

129. Neurological deficit and extent of neuronal necrosis attributable to middle cerebral artery occlusion in rats : statistical validation / J. H. Garcia, S. Wagner, K. F. Liu, X. J. Hu. – DOI 10.1161/01.STR.26.4.627. – Текст : непосредственный // Stroke. – 1995. – Vol. 26, no. 4. – P. 627–634.

130. Neuroprotective effect of SGLT2 inhibitors / A. Pawlos, M. Broncel, E. Woźniak [et al.]. – DOI 10.3390/molecules26237213. – Текст : электронный // Molecules. – 2021. – Vol. 26, no. 23. – Art. 7213. – URL: https://doi.org/10.3390/molecules26237213 (дата обращения: 29.08.2026).

131. Neuroprotective potential of SGLT2 inhibitors in animal models of Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus : a systematic review / A. H. M. Roslan, T. M. H. T. M. Shah, S. M. Saffian [et al.]. – DOI 10.3390/ph19010166. – Текст : электронный // Pharmaceuticals. – 2026. – Vol. 19, No 1. – Art. 166. – URL: https://doi.org/10.3390/ph19010166 (дата обращения: 29.08.2026).

132. Neuroprotective properties of incretin mimetics in brain ischemia and neurodegenerative diseases / I. N. Tyurenkov, D. A. Bakulin, D. V. Kurkin, E. V. Volotova. – DOI 10.14341/probl201763149-58. – Текст : непосредственный // Problems of Endocrinology. – 2017. – Vol. 63, no. 1. – P. 58–67.

133. Neutral effect of SGLT2 inhibitors on lipoprotein metabolism : from clinical evidence to molecular mechanisms / E. Osto, F. Bonacina, A. Pirillo, G. D. Norata. – DOI 10.1016/j.phrs.2023.106667. – Текст : непосредственный // Pharmacological Research. – 2023. – Vol. 188. – Art. 106667.

134. Nieto-Castanon, A. CONN functional connectivity toolbox, release 22 / A. Nieto-Castanon, S. Whitfield-Gabrieli. – [S. l.] : Hilbert Press, 2022. – 124 p. – DOI 10.56441/hilbertpress.2246.5840. – Текст : непосредственный.

135. Novel insights into the mechanism and treatment of diabetes-related brain complications : focusing on the blood–brain barrier impairment / C. Long, Y. Pu, S. Keng [et al.]. – DOI 10.14336/AD.2025.0296. – Текст : электронный // Aging and Disease. – 2026. – Vol. 17, no. 4. – P. 1809–1833. – URL: https://doi.org/10.14336/AD.2025.0296 (дата обращения: 29.08.2026).

136. NSE, a Potential Biomarker, Is Closely Connected to Diabetic Peripheral Neuropathy / J. Li, H. Zhang, M. Xie [et al.]. – DOI 10.2337/dc13-0590. – Текст : непосредственный // Diabetes Care. – 2013. – Vol. 36, no. 11. – P. 3405–3410.

137. OECD. Health at a Glance 2023 : OECD Indicators. – Paris : OECD Publishing, 2023. – 234 p. – Текст : непосредственный.

138. One-year longitudinal study on biomarkers of blood–brain barrier permeability in COVID-19 patients / J. Wallensten, S. Havervall, Y. Power [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-024-73321-y. – Текст : электронный // Scientific Reports. – 2024. – Vol. 14. – Art. 22735. – URL: https://doi.org/10.1038/s41598-024-73321-y (дата обращения: 29.08.2026).

139. Packer, M. Critical review of the cardiorenal benefits of SGLT2 inhibitors / M. Packer. – Текст : непосредственный // Eur Heart J. – 2020. – Vol. 41, no. 35. – P. 3363–3370.

140. Packer, M. Mechanisms of enhanced renal and hepatic erythropoietin synthesis by sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors / M. Packer. – DOI 10.1093/eurheartj/ehad235. – Текст : непосредственный // European Heart Journal. – 2023. – Vol. 44, no. 48. – P. 5027–5035.

141. Pantoni, L. Cerebral small vessel disease : from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges / L. Pantoni. – DOI 10.1016/S1474-4422(10)70104-6. – Текст : непосредственный // The Lancet Neurology. – 2010. – Vol. 9, no. 7. – P. 689–701.

142. Peripheral blood and salivary biomarkers of blood–brain barrier permeability and neuronal damage / D. Janigro, K. Kawata, N. D. Silverberg [et al.]. – DOI 10.3389/fneur.2020.577312. – Текст : электронный // Frontiers in Neurology. –

2020. – Vol. 11. – Art. 577312. – URL: https://doi.org/10.3389/fneur.2020.577312 (дата обращения: 29.08.2026).

143. Permeability of metformin across an in vitro blood-brain barrier model during normoxia and oxygen-glucose deprivation conditions : role of organic cation transporters (Octs) / S. Sharma, Y. Zhang, K. A. Akter [et al.]. – DOI 10.3390/pharmaceutics15051357. – Текст : электронный // Pharmaceutics. – 2023. – Vol. 15, no. 5. – Art. 1357. – URL: https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15051357 (дата обращения: 29.08.2026).

144. Plasma NfL is associated with mild cognitive decline in patients with diabetes / N. Marutani, S. Akamine, D. Kanayama [et al.]. – DOI 10.1111/psyg.12819. – Текст : непосредственный // Psychogeriatrics. – 2022. – Vol. 22, no. 3. – P. 353–359.

145. Porta, E. A. Pigments in aging : an overview / E. A. Porta. – DOI 10.1111/j.1749-6632.2002.tb02083.x. – Текст : непосредственный // Annals of the New York Academy of Sciences. – 2002. – Vol. 959, no. 1. – P. 57–65.

146. Prevalence of diabetes and its effects on stroke outcomes : A meta-analysis and literature review / L. H. Lau, J. Lew, K. Borschmann [et al.]. – DOI 10.1111/jdi.12932. – Текст : непосредственный // Journal of Diabetes Investigation. – 2019. – Vol. 10, no. 3. – P. 780–792.

147. Quantitative color fundus autofluorescence in patients with diabetes mellitus / S. Vujosevic, C. Toma, P. Nucci [et al.]. – DOI 10.3390/jcm10010048. – Текст : электронный // Journal of Clinical Medicine. – 2021. – Vol. 10, no. 1. – Art. 48. – URL: https://doi.org/10.3390/jcm10010048 (дата обращения: 29.08.2026).

148. Ramasamy, R. Receptor for AGE (RAGE) : signaling mechanisms in the pathogenesis of diabetes and its complications / R. Ramasamy, S. F. Yan, A. M. Schmidt. – DOI 10.1111/j.1749-6632.2011.06320.x. – Текст : непосредственный // Annals of the New York Academy of Sciences. – 2011. – Vol. 1243. – P. 88–102.

149. Ramaswamy, S. Brain enlarged perivascular spaces as imaging biomarkers of cerebrovascular disease : a clinical narrative review / S. Ramaswamy, F. Khasiyev, J. Gutierrez. – DOI 10.1161/JAHA.122.026601. – Текст : непосредственный // Journal of the American Heart Association. – 2022. – Vol. 11, no. 24. – Art. e026601.

150. Randomized trial comparing SGLT2 inhibition and hydrochlorothiazide on sympathetic traffic in type 2 diabetes / K. Heusser, J. Tank, A. Diedrich [et al.]. – DOI 10.1016/j.ekir.2023.08.036. – Текст : электронный // Kidney International Reports. – 2023. – Vol. 8, no. 11. – P. 2254–2264. – URL: https://doi.org/10.1016/j.ekir.2023.08.036 (дата обращения: 29.08.2026).

151. Rat model of food-induced non-obese-type 2 diabetes mellitus : comparative pathophysiology and histopathology / A. O. Adeyi, B. A. Idowu, C. F. Mafiana [et al.]. – Текст : непосредственный // Int. J. Physiol. Pathophysiol. Pharmacol. – 2012. – Vol. 4, no. 1. – P. 51–58.

152. Relationship between type 2 diabetes and white matter hyperintensities : a review / D. Q. Wang, W. Li, L. Wei [et al.]. – DOI 10.3389/fendo.2020.595962. – Текст : электронный // Front Endocrinol (Lausanne). – 2020. – Vol. 11. – Art. 595962. – URL: https://doi.org/10.3389/fendo.2020.595962 (дата обращения: 29.08.2026).

153. Renal function is associated with blood Neurofilament light chain level in older adults / S. Akamine, N. Marutani, D. Kanayama [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-020-76990-7. – Текст : электронный // Scientific Reports. – 2020. – Vol. 10. – Art. 20350. – URL: https://doi.org/10.1038/s41598-020-76990-7 (дата обращения: 29.08.2026).

154. Research progress of neuron-specific enolase in cognitive disorder : a mini review / F. Liu, H. Li, X. Hong [et al.]. – DOI 10.3389/fnhum.2024.1392519. – Текст : электронный // Frontiers in Human Neuroscience. – 2024. – Vol. 18. – Art. 1392519. – URL: https://doi.org/10.3389/fnhum.2024.1392519 (дата обращения: 29.08.2026).

155. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats / E. Z. Longa, P. R. Weinstein, S. Carlson, R. Cummins. – DOI 10.1161/01.STR.20.1.84. – Текст : непосредственный // Stroke. – 1989. – Vol. 20, no. 1. – P. 84–91.

156. Risk of dementia after initiation of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in older adults with type 2 diabetes : a five-year retrospective cohort analysis of 160,752 patients / T.-H. Liu, Y.-M. Lin, T. Yu [et al.]. – Текст : непосредственный // Diabetes Research and Clinical Practice. – 2025. – Vol. 224. – Art. 112197.

157. Risk of dementia in patients with type 2 diabetes using SGLT2 inhibitors versus DPP-4 inhibitors : a systematic review and meta-analysis / K. Kumari, A. Bai, F. Geeta [et al.]. – DOI 10.1002/edm2.70174. – Текст : электронный // Endocrinology, Diabetes & Metabolism. – 2026. – Vol. 9, No 2. – Art. e70174. – URL: https://doi.org/10.1002/edm2.70174 (дата обращения: 29.08.2026).

158. Rupanshu, R. Neuroprotective potential of sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors in type 2 diabetes : a narrative review / R. Rupanshu, A. S. Buttar. – DOI 10.7759/cureus.97103. – Текст : электронный // Cureus. – 2025. – Vol. 17, no. 11. – Art. e97103. – URL: https://doi.org/10.7759/cureus.97103 (дата обращения: 29.08.2026).

159. Sano, M. Possible mechanism of hematocrit elevation by sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and associated beneficial renal and cardiovascular effects / M. Sano, S. Goto. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038881. – Текст : непосредственный // Circulation. – 2019. – Vol. 139, no. 17. – P. 1985–1987.

160. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes / S. P. Marso, S. C. Bain, A. Consoli [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa1607141. – Текст : непосредственный // N Engl J Med. – 2016. – Vol. 375, no. 19. – P. 1834–1844.

161. Sena, C. M. Endothelial dysfunction – a major mediator of diabetic vascular disease / C. M. Sena, A. M. Pereira, R. Seiça. – DOI 10.1016/j.bbadis.2013.08.006. – Текст : непосредственный // Biochim. Biophys. Acta. – 2013. – Vol. 1832, no. 12. – P. 2216–2231.

162. Serum neuron specific enolase – impact of storage and measuring method / M. Rundgren, T. Cronberg, H. Friberg [et al.]. – DOI 10.1186/1756-0500-7-726. – Текст : электронный // BMC Research Notes. – 2014. – Vol. 7, no. 1. – Art. 726. – URL: https://doi.org/10.1186/1756-0500-7-726 (дата обращения: 29.08.2026).

163. 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.]. – DOI 10.3390/biomedicines12122797. – Текст : электронный // Biomedicines. – 2024. – Vol. 12, no. 12. – Art. 2797. – URL: https://doi.org/10.3390/biomedicines12122797 (дата обращения: 29.08.2026).

164. SGLT-2 inhibitors in the prevention and progression of neurodegenerative diseases : a narrative review / P. Kostrzewska, P. Kuca, P. Witek [et al.]. – Текст : непосредственный // Neurology and Therapy. – 2025. – Vol. 14, no. 6. – P. 2295–2312.

165. SGLT2 inhibition, circulating biomarkers, and Alzheimer's disease : a Mendelian randomization study / H. Yang, Y. Ning, M. Chen, J. Jia. – Текст : непосредственный // Journal of Alzheimer's Disease. – 2025. – Vol. 103, No 4. – P. 1126–1134. – DOI 10.1177/13872877241309674.

166. SGLT2 inhibition increases total, LDL, and HDL cholesterol and lowers triglycerides : meta-analyses of 60 randomized trials, overall and by dose, ethnicity, and drug type / L. E. Bechmann, F. Emanuelsson, B. G. Nordestgaard, M. Benn. – DOI 10.1016/j.atherosclerosis.2023.117236. – Текст : непосредственный // Atherosclerosis. – 2024. – Vol. 394. – Art. 117236.

167. SGLT2 inhibitor use and risk of dementia and Parkinson disease among patients with type 2 diabetes / H. K. Kim, G. J. Biessels, M. H. Yu [et al.]. – DOI 10.1212/WNL.0000000000209805. – Текст : непосредственный // Neurology. – 2024. – Vol. 103, no. 8. – Art. e209805.

168. SGLT2 inhibitors : a novel therapy for cognitive impairment via multifaceted effects on the nervous system / J. Mei, Y. Li, L. Niu [et al.]. – DOI 10.1186/s40035-024-00431-y. – Текст : электронный // Translational Neurodegeneration. – 2024. – Vol. 13. – Art. 41. – URL: https://doi.org/10.1186/s40035-024-00431-y (дата обращения: 29.08.2026).

169. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes : a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials / T. A. Zelniker, S. D. Wiviott, I. Raz [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(18)32590-X. – Текст : непосредственный // The Lancet. – 2019. – Vol. 393, no. 10166. – P. 31–39.

170. Slice-timing effects and their correction in functional MRI / R. Sladky, K. J. Friston, J. Tröstl [et al.]. – DOI 10.1016/j.neuroimage.2011.06.078. – Текст : непосредственный // NeuroImage. – 2011. – Vol. 58, no. 2. – P. 588–594.

171. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and major adverse cardiovascular outcomes : a SMART-C collaborative meta-analysis / S. M. Patel, Y. M. Kang, K. A. Im [et al.]. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.124.069568. – Текст : непосредственный // Circulation. – 2024. – Vol. 149, no. 23. – P. 1789–1801.

172. Sodium/glucose cotransporter 2 is expressed in choroid plexus epithelial cells and ependymal cells in human and mouse brains / Y. Chiba, Y. Sugiyama, N. Nishi [et al.]. – DOI 10.1111/neup.12665. – Текст : непосредственный // Neuropathology. – 2020. – Vol. 40, no. 5. – P. 482–491.

173. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes : systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials / S. C. Palmer, B. Tendal, R. A. Mustafa [et al.]. – DOI 10.1136/bmj.m4573. – Текст : электронный // BMJ. – 2021. – Vol. 372. – Art. m4573. – URL: https://doi.org/10.1136/bmj.m4573 (дата обращения: 29.08.2026).

174. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease / D. L. Bhatt, M. Szarek, P. G. Steg [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa2030186. – Текст : непосредственный // N Engl J Med. – 2021. – Vol. 384, no. 2. – P. 129–139.

175. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure / D. L. Bhatt, M. Szarek, B. Pitt [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa2030183. – Текст : непосредственный // N Engl J Med. – 2021. – Vol. 384, no. 2. – P. 117–128.

176. Statistical Parametric Mapping : The Analysis of Functional Brain Images / W. D. Penny, K. J. Friston, J. T. Ashburner [et al.]. – London : Elsevier, 2011. – 647 p. – Текст : непосредственный.

177. Temporal patterning of neurofilament light as a blood-based biomarker for stroke : a systematic review and meta-analysis / J. D. Sanchez, R. A. Martirosian, K. T. Mun [et al.]. – DOI 10.3389/fneur.2022.841898. – Текст : электронный // Frontiers in Neurology. – 2022. – Vol. 13. – Art. 841898. – URL: https://doi.org/10.3389/fneur.2022.841898 (дата обращения: 29.08.2026).

178. Terman, A. Lipofuscin : mechanisms of formation and increase with age / A. Terman, U. T. Brunk. – DOI 10.1111/j.1699-0463.1998.tb01346.x. – Текст : непосредственный // APMIS. – 1998. – Vol. 106, no. 2. – P. 265–276.

179. Terman, A. Oxidative stress, accumulation of biological “garbage”, and aging / A. Terman, U. T. Brunk. – DOI 10.1089/ars.2006.8.197. – Текст : непосредственный // Antioxid Redox Signal. – 2006. – Vol. 8, no. 1–2. – P. 197–204.

180. The associations between type 2 diabetes and plasma biomarkers of Alzheimer’s disease in the Health and Aging Brain Study : Health Disparities (HABS-HD) / F. Yu, K. A. Pituch, M. Maxfield [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0295749. – Текст : электронный // PLOS ONE. – 2024. – Vol. 19, no. 4. – Art. e0295749. – URL: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0295749 (дата обращения: 29.08.2026).

181. The Characterization of High-Fat Diet and Multiple Low-Dose Streptozotocin Induced Type 2 Diabetes Rat Model / M. Zhang, X.-Y. Lv, J. Li [et al.]. – DOI 10.1155/2008/704045. – Текст : непосредственный // Experimental Diabetes Research. – 2008. – Art. 704045.

182. The FAB : a frontal assessment battery at bedside / B. Dubois, A. Slachevsky, I. Litvan, B. Pillon. – DOI 10.1212/WNL.55.11.1621. – Текст : непосредственный // Neurology. – 2000. – Vol. 55, no. 11. – P. 1621–1626.

183. The impact of kidney function on plasma neurofilament light and phospho-tau 181 in a community-based cohort : the Shanghai Aging Study / J. Wu, Z. Xiao, M. Wang [et al.]. – DOI 10.1186/s13195-024-01401-2. – Текст : электронный // Alzheimer's Research & Therapy. – 2024. – Vol. 16. – Art. 32. – URL: https://doi.org/10.1186/s13195-024-01401-2 (дата обращения: 29.08.2026).

184. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA : a brief screening tool for mild cognitive impairment / Z. S. Nasreddine, N. A. Phillips, V. Bédirian [et al.]. – DOI 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x. – Текст : непосредственный // Journal of the American Geriatrics Society. – 2005. – Vol. 53, no. 4. – P. 695–699.

185. The research of dapagliflozin on cognitive function in middle-aged and older patients with type 2 diabetes mellitus and mild cognitive impairment : a 36-week prospective parallel control study / J. Ding, L. Zou, R. Xu [et al.]. – DOI

10.1016/j.ejphar.2025.177819. – Текст : непосредственный // European Journal of Pharmacology. – 2025. – Vol. 1002. – Art. 177819.

186. The S100B story : from biomarker to active factor in neural injury / F. Michetti, V. Corvino, M. C. Geloso [et al.]. – DOI 10.1111/jnc.14574. – Текст : непосредственный // Journal of Neurochemistry. – 2019. – Vol. 148, no. 2. – P. 168–187.

187. The SGLT2 inhibitor empagliflozin promotes post-stroke functional recovery in diabetic mice / E. Vercalsteren, D. Karampatsi, C. Buizza [et al.]. – DOI 10.1186/s12933-024-02174-6. – Текст : электронный // Cardiovascular Diabetology. – 2024. – Vol. 23. – Art. 88. – URL: https://doi.org/10.1186/s12933-024-02174-6 (дата обращения: 29.08.2026).

188. The slice-timing problem in event-related fMRI / R. N. A. Henson, C. Büchel, O. Josephs, K. J. Friston. – Текст : непосредственный // NeuroImage. – 1999. – Vol. 9. – P. 125.

189. The uricosuric effect of SGLT2 inhibitors is maintained in the long term in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes mellitus / P. Sánchez-Briales, M. Marques Vidas, P. López-Sánchez [et al.]. – DOI 10.3390/jcm13051360. – Текст : электронный // Journal of Clinical Medicine. – 2024. – Vol. 13, no. 5. – Art. 1360. – URL: https://doi.org/10.3390/jcm13051360 (дата обращения: 29.08.2026).

190. Thelin, E. P. A review of the clinical utility of serum S100BB protein levels in the assessment of traumatic brain injury / E. P. Thelin, D. W. Nelson, B. M. Bellander. – DOI 10.1007/s00701-016-3046-3. – Текст : непосредственный // Acta Neurochir (Wien). – 2017. – Vol. 159, no. 2. – P. 209–225.

191. Topological FDR for neuroimaging / J. R. Chumbley, K. J. Worsley, G. Flandin, K. J. Friston. – DOI 10.1016/j.neuroimage.2009.10.090. – Текст : непосредственный // NeuroImage. – 2010. – Vol. 49, no. 4. – P. 3057–3064.

192. Type 2 diabetes and cognitive dysfunction – towards effective management of both comorbidities / V. Srikanth, A. J. Sinclair, F. Hill-Briggs [et al.]. – DOI 10.1016/S2213-8587(20)30118-2. – Текст : непосредственный // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2020. – Vol. 8, no. 6. – P. 535–545.

193. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases : a cohort study in 1.9 million people / A. D. Shah, C. Langenberg, E. Rapsomaniki [et al.]. – DOI 10.1016/S2213-8587(14)70219-0. – Текст : непосредственный // The Lancet Diabetes & Endocrinology. – 2015. – Vol. 3, no. 2. – P. 105–113.

194. Type 2 diabetes mellitus and biomarkers of neurodegeneration / C. Moran, R. Beare, T. G. Phan [et al.]. – DOI 10.1212/WNL.0000000000001982. – Текст : непосредственный // Neurology. – 2015. – Vol. 85, no. 13. – P. 1123–1130.

195. van Harten, B. Cognitive impairment and MRI correlates in type 2 diabetes mellitus / B. van Harten, J. Oosterman, D. Muslimovic [et al.]. – DOI 10.1093/ageing/afl180. – Текст : непосредственный // Age Ageing. – 2007. – Vol. 36, no. 2. – P. 164–170.

196. Vargas-Soria, M. Effects of diabetes on microglial physiology : a systematic review of in vitro, preclinical and clinical studies / M. Vargas-Soria, M. García-Alloza, M. Corraliza-Gómez. – DOI 10.1186/s12974-023-02740-x. – Текст : электронный // Journal of Neuroinflammation. – 2023. – Vol. 20. – Art. 57. – URL: https://doi.org/10.1186/s12974-023-02740-x (дата обращения: 29.08.2026).

197. Verma, S. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit : a state-of-the-art review / S. Verma, J. J. V. McMurray. – DOI 10.1007/s00125-018-4670-7. – Текст : непосредственный // Diabetologia. – 2018. – Vol. 61, no. 10. – P. 2108–2117.

198. Vermeer, S. E. Silent brain infarcts : a systematic review / S. E. Vermeer, W. T. Longstreth, P. J. Koudstaal. – DOI 10.1016/S1474-4422(07)70170-9. – Текст : непосредственный // Lancet Neurology. – 2007. – Vol. 6, no. 7. – P. 611–619.

199. Volchegorskii, I. A. Dynamics of lipid peroxidation-antioxidant defense system during alloxan diabetes in rats / I. A. Volchegorskii, L. M. Rassokhina, I. Y. Miroshnichenko. – DOI 10.1007/s10517-013-2071-y. – Текст : непосредственный // Bull Exp Biol Med. – 2013. – Vol. 155, no. 1. – P. 26–29.

200. Wang, C. The association between joint serum neurofilament light chain and type 2 diabetes with all-cause and cardiovascular mortality in US adults : a longitudinal study of NHANES / C. Wang, S. Wang, Y. Wang. – DOI 10.1186/s12902-024-01713-2. –

Текст : электронный // BMC Endocrine Disorders. – 2024. – Vol. 24. – Art. 186. – URL: https://doi.org/10.1186/s12902-024-01713-2 (дата обращения: 29.08.2026).

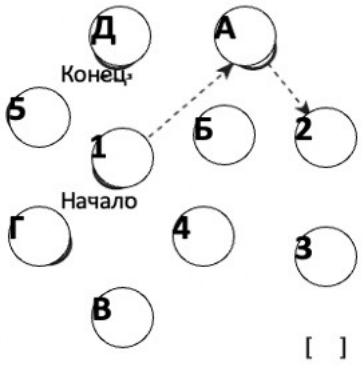
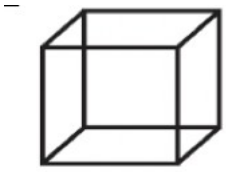
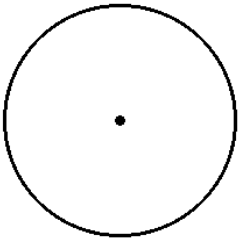
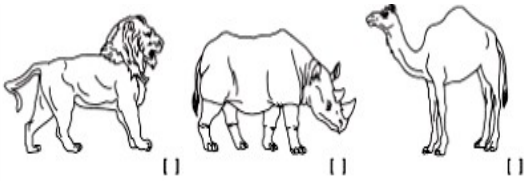
201. Wardlaw, J. M. Small vessel disease : mechanisms and clinical implications / J. M. Wardlaw, C. Smith, M. Dichgans. – DOI 10.1016/S1474-4422(19)30079-1. – Текст : непосредственный // Lancet Neurol. – 2019. – Vol. 18, no. 7. – P. 684–696.

202. Whitfield-Gabrieli, S. Artifact Detection Tools (ART) : программное обеспечение / S. Whitfield-Gabrieli, S. Ghosh. – Текст : электронный. – URL: https://www.nitrc.org/projects/artifact_detect/ (дата обращения: 29.08.2026).

203. Whitfield-Gabrieli, S. Conn : a functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks / S. Whitfield-Gabrieli, A. Nieto-Castanon. – DOI 10.1089/brain.2012.0073. – Текст : непосредственный // Brain Connectivity. – 2012. – Vol. 2, no. 3. – P. 125–141.

204. Yen, S. Investigating cerebral neurovascular responses to hyperglycemia in a rat model of type 2 diabetes using multimodal assessment techniques / S. Yen, Y. Wang, L.-D. Liao. – DOI 10.1016/j.isci.2024.110108. – Текст : электронный // iScience. – 2024. – Vol. 27, no. 6. – Art. 110108. – URL: https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.110108 (дата обращения: 29.08.2026).

ПРИЛОЖЕНИЕ А. Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA)

Задание	Стимульный материал	Баллы
Оптико-пространственная деятельность и исполнительные функции		
Попеременная связь (чередование): соединить по порядку, чередуя цифры и буквы: 1–А–2–Б–3–В–4–Г–5.		0–1
Перерисовать куб.		0–1
Тест рисования часов – нарисовать часы, показывающие 10 минут 12-го (оцениваются: контур, цифры, стрелки).		0–3
Называние		
Назвать животных: *(лев, носорог, верблюд)*		0-3

Продолжение приложения А

Память		
Пациент повторяет прочитанные слова (2 попытки). Повторить через 5 минут.	ЛИЦО, ВЕЛЬВЕТ, ЦЕРКОВЬ, МАРГАРИТКА, КРАСНЫЙ	Нет баллов
Внимание		
Прямой порядок цифр (1 цифра/с): 2–1–8–5–4.	Повторить в прямом порядке.	0–1
Обратный порядок цифр: 7–4–2.	Повторить в обратном порядке.	0–1
Хлопать рукой по столу на каждую букву А: Ф-Б-А-В-М-Н-А-А-Ж-Л-Б-А-Ф-А-К-Д-Е-А-А-Ж-А-М-О-Ф-А-А-Б. Более 2 ошибок – 0 б.		0–1
Серия вычитаний из 100 по 7: 93–86–79–72–65.	4–5 правильных – 3 б.; 2–3 – 2 б.; 1 – 1 б.; 0 – 0 б.	0–3
Речь		
Повторить: «Я не знаю ничего, кроме того, что Ваня сегодня дежурит.» и «Кошка всегда пряталась под диван, когда собака была в комнате.»		0–2
Скорость: за одну минуту назвать как можно больше слов на букву «К» (N≥11).		0–1

Продолжение приложения А

Абстрактное мышление		
Сходство между предметами: банан и апельсин; поезд и велосипед; часы и линейка.		0–2
Отсроченное воспроизведение		
Без подсказки: ЛИЦО ВЕЛЬВЕТ ЦЕРКОВЬ МАРГАРИТКА КРАСНЫЙ. Подсказка категории и выбор из предложенного не засчитываются.		0–5
Ориентировка		
Число, Месяц, Год, День недели, Место, Город.		0–6
Сумма баллов		___/30

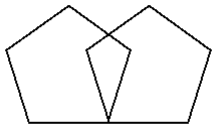
Примечание*:* прибавьте 1 балл, если образование ≤12 лет

Интерпретация: 26–30 баллов – норма; 18–25 баллов – умеренные когнитивные нарушения; менее 18 баллов – деменция.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE)

Ориентировка во времени	Баллы
Какой сейчас год?	0–1
Какое сейчас время года?	0–1
Какое сегодня число?	0–1
Какой сейчас день недели?	0–1
Какой сейчас месяц?	0–1
Ориентировка в месте	
В какой стране мы находимся?	0–1
В каком регионе/области?	0–1
В каком городе?	0–1
Как называется это учреждение?	0–1
На каком этаже мы находимся?	0–1
Восприятие	
Назвать три предмета (яблоко, стол, монета). Попросить повторить все три слова.	0–3
Внимание и счет	
Серийный счет: последовательно вычитать по 7 от 100 (100–93–86–79–72–65). Остановиться после 5 ответов. Или произнести слово «земля» по буквам в обратном порядке (Я-Л-М-Е-З).	0–5
Память	
Попросить вспомнить три слова, названных ранее (яблоко, стол, монета).	0–3

Продолжение приложения Б

Речь	
Называние: показать ручку и часы, спросить, как это называется.	0–2
Повторить предложение: «Одно нынче лучше двух завтра».	0–1
Выполнить 3-этапную команду: «Возьмите правой рукой лист бумаги, сложите его вдвое и положите на соседний стул».	0–3
Прочитать и выполнить написанную инструкцию: «Закройте глаза».	0–1
Написать любое предложение.	0–1
Перерисовать два пятиугольника, пересекающихся под прямым углом (см. образец).	 0–1
Общий балл	0–30

Интерпретация: 28–30 баллов – нет нарушений; 25–27 баллов – умеренные когнитивные нарушения; 20–24 балла – легкая деменция; 11–19 баллов – умеренная деменция; 0–10 баллов – тяжелая деменция.