

©В.А. Приходько, С.В. Оковитый, 2024

ГЛИФЛОЗИНЫ КАК СРЕДСТВА КОРРЕКЦИИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ. ЧАСТЬ 1

В.А. ПРИХОДЬКО¹, С.В. ОКОВИТЫЙ^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»



Аннотация. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) имеют ряд общих с поражениями центральной нервной системы факторов риска, а также выступают самостоятельной причиной развития цереброваскулярных, нейродегенеративных, когнитивных и психических расстройств. Разработка лекарственных средств, применимых не только для лечения самой НАЖБП, но и коррекции ее психоневрологических осложнений, – актуальная задача современной экспериментальной биомедицины и фармакологии. Перспективной группой соединений, показавшей высокий терапевтический потенциал у больных НАЖБП, а также обладающей широким спектром плеiotропных эффектов, являются ингибиторы натрий-глюкозных котранспортеров (глифлозины). В обзоре рассмотрены механизмы нейропротекторного действия глифлозинов, представляющие наибольший интерес в свете возможности коррекции неврологических осложнений НАЖБП.

Ключевые слова: глифлозины, ингибиторы SGLT, нейропротекторы, неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, гепатопротекторы.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: В.А. Приходько, С.В. Оковитый. Глифлозины как средства коррекции неврологических осложнений неалкогольной жировой болезни печени. Часть 1.

Терапия. 2024; 10(4): 151–158.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2024.4.151-158>

151

GLIFLOZINS AS REMEDIES FOR CORRECTION OF NEUROLOGICAL COMPLICATIONS OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE. PART 1

PRIKHODKO V.A.¹, OKOVITYI S.V.^{1,2}

¹Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Healthcare of Russia

²Saint Petersburg State University

Abstract. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH) have a number of risk factors which are common to those of central nervous system lesions, and also act as an independent cause of the development of cerebrovascular, neurodegenerative, cognitive and mental disorders. The development of drugs applicable not only for the treatment of NAFLD itself, but also for the correction of its psychoneurological complications is an urgent task of modern experimental biomedicine and pharmacology. A promising group of compounds that have shown high therapeutic potential in patients with NAFLD, as well as having a wide range of pleiotropic effects, are sodium-glucose cotransporter inhibitors (gliflozins). Current review represents data concerning the mechanisms of gliflozins' neuroprotective efficacy, which are of greatest interest in light of the possibility of correcting the neurological complications of NAFLD.

Key words: gliflozins, SGLT inhibitors, neuroprotectors, non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, hepatoprotectors.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Prikhodko V.A., Okovityi S.V. Gliflozins as remedies for correction of neurological complications of non-alcoholic fatty liver disease. Part 1.

Therapy. 2024; 10(4): 151–158.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2024.4.151-158>

ВВЕДЕНИЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — хроническое заболевание метаболического генеза, которое характеризуется избыточным накоплением нейтральных липидов в $\geq 5\%$ гепатоцитов, не являющимся следствием влияния алкоголя или других токсикантов. Согласно современным представлениям, НАЖБП включает два различных фенотипа: один из них — стеатоз печени, другой — неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), характеризующийся сравнительно худшим прогнозом [1]. В 2023 г. экспертный консенсус выделил в составе жировой болезни печени различные нозологические формы, в том числе НАЖБП, с рекомендацией использовать термины «метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени», «метаболически-ассоциированный стеатогепатит» [2].

Среди многочисленных патологий, коморбидных с НАЖБП, особое внимание в последние годы привлекают центральные и периферические неврологические нарушения. Наиболее часто в клинической практике у больных прецирротической НАЖБП выявляются аффективные (тревожные, депрессивные) расстройства, признаки когнитивной и мнестической дисфункции, хроническая усталость, астения и расстройства сна [3]. По данным исследований, наличие изолированной НАЖБП увеличивает относительный риск когнитивной дисфункции в ~ 2 [4], деменции — в $\sim 1,4$ [5], депрессии — в $\sim 1,3$ [6], инсульта — в $\sim 1,2$ раза [7]. Помимо этого, НАЖБП/НАСГ повышает риск развития саркопении у больных ожирением в ~ 6 раз [8] и полинейропатии у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) — в $\sim 2,5$ раза [9].

Цирроз печени в исходе НАЖБП в большей степени ассоциирован с комплексными токсическими и дегенеративными поражениями центральной нервной системы (ЦНС), объединяемыми в синдром печеночной энцефалопатии (ПЭ). Несмотря на то что неалкогольный цирроз печени, по сравнению с другими этиологиями, имеет небольшую вероятность осложнения явной ПЭ [10], ее развитие снижает ожидаемую продолжительность жизни больного до ~ 2 лет [11]. Патогенез указанных расстройств достаточно сложен и включает нарушения детоксификации эндогенного аммиака, энергетического обмена, обмена глутамина, глутамата и гамма-аминомасляной кислоты, баланса возбуждения

и торможения в ЦНС, оксидативный и нитрозативный стресс, центральную инсулинорезистентность и множество других факторов [3].

Несмотря на чрезвычайно высокую распространенность и большое медико-социальное значение, эффективные методы фармакотерапии как самой НАЖБП, так и ее неврологических осложнений до сих пор не найдены. Современные подходы к лечению НАЖБП включают применение средств с прямым гепатопротекторным действием, а также некоторых противодиабетических препаратов — метформина, пиоглитазона, инкретиномиметиков и ингибиторов натрий-глюкозных котранспортеров (sodium/glucose cotransporter, SGLT), или глифлозинов [12]. Ввиду мультимодальности фармакологической активности последней группы средств она представляет особенный интерес с точки зрения применимости для коррекции неврологических расстройств у больных НАЖБП.

ГЛИФЛОЗИНЫ

Глифлозины — класс фармакологически активных соединений, способных к обратимому ингибированию SGLT 1-го и/или 2-го типа. Селективные ингибиторы SGLT1 на сегодняшний день представлены экспериментальными соединениями KGA-2727 и мизаглифлозином. SGLT2 с различной степенью селективности ингибируют бексаглифлозин, дапаглифлозин, ипраглифлозин, канаглифлозин, лусеоглифлозин, ремоглифлозин, серглифлозин, тофоглифлозин, эмпаглифлозин, энавоглифлозин и эртуглифлозин. К двойным ингибиторам SGLT1/2 относятся LX2761, ликоглифлозин и сотаглифлозин.

Исторически первая группа глифлозинов — ингибиторы SGLT2 — разрабатывалась как новый класс противодиабетических средств с оригинальным механизмом действия в виде угнетения почечной реабсорбции глюкозы [13]. Впоследствии у этой группы препаратов было установлено наличие кардиопротективного, ренопротективного и гепатопротективного плеiotропных эффектов, что позволило продолжить их разработку по показаниям, отличным от СД 2 [14].

Гепатотропное действие глифлозинов реализуется посредством множества различных механизмов, среди которых угнетение постпрандиального всасывания глюкозы и галактозы в тонкой кишке,

стимуляция секреции инкретинов, снижение системных уровней лептина, индукция адипонектина, подавление активности симпатoadренальной системы [15]. За последние десятилетия большинство соединений этого класса успели стать объектом клинических исследований, посвященных их эффективности при НАЖБП, как правило, сопутствующей СД 2. Проведенный в 2023 г. метаанализ показал, что ингибиторы SGLT2 (эмпаглифлозин, дапаглифлозин, ипраглифлозин, тофоглифлозин) обладают эффективностью в отношении стеатоза и фиброза печени у больных НАЖБП и СД 2 [16].

Многогранность фармакодинамики глифлозинов стала предпосылкой для изучения их потенциальной эффективности и в отношении неврологических патологий, включая когнитивные расстройства, нарушения мозгового кровообращения, эпилепсию, нейродегенеративные и нейроонтогенетические заболевания [17, 18]. Метаболические эффекты глифлозинов, в том числе контроль гликемии, снижение артериального давления и массы тела, имеют огромное значение для уменьшения риска цереброваскулярных и нейродегенеративных процессов у больных НАЖБП [19, 20]. В то же время в последние годы стали известны и другие механизмы, которые могут обуславливать нейропротекторную активность средств этой группы.

Все представители глифлозинов обладают молекулярной массой < 500 Да, сравнительно небольшой кислотностью и высокой липофильностью (рис. 1), что позволяет им проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) в паренхиму головного мозга. Для канаглифлозина, дапаглифлозина, тофоглифлозина и лусеоглифлозина отношение сывороточных и мозговых концентраций составляет 0,3, для эмпаглифлозина и ипраглифлозина — 0,5 [21, 22]. Центральная биодоступность глифлозинов повышается при нарушении функции ГЭБ, наблюдаемом как в случае СД 2 [23], так и НАЖБП [24]. Предполагается, что основными механизмами проникновения глифлозинов в ЦНС являются пассив-

ная диффузия и рецептор-опосредованный транспорт. Исходя из физико-химических характеристик и результатов немногочисленных доклинических исследований, оптимальная степень проникновения через ГЭБ ожидается для дапаглифлозина, эмпаглифлозина и сотаглифлозина [25].

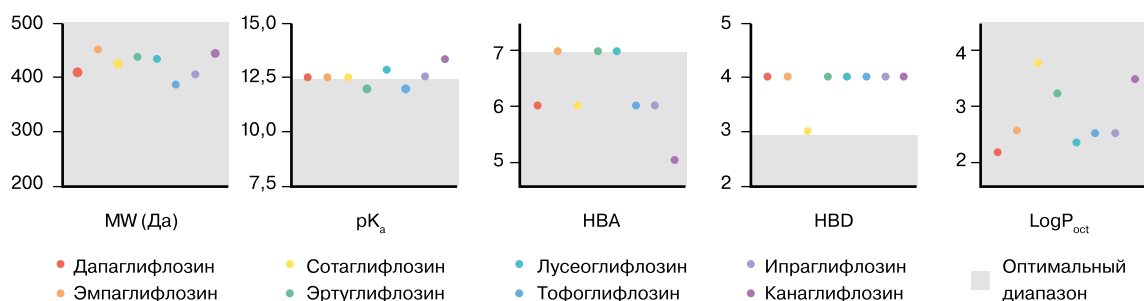
НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНЫЕ КОТРАНСПОРТЕРЫ (SGLT)

Транспортеры SGLT1/2 представляют собой мембранные гликопротеины семейства SLC5A, осуществляющие градиент-зависимый симпорт D-глюкозы и ионов натрия (SGLT1 — двух, SGLT2 — одного иона) из внеклеточного пространства в цитоплазму. SGLT1 отвечают за 80% абсорбции поступающей с пищей глюкозы энтероцитами щеточной каемки; также они встречаются в желчном пузыре, миокарде, толстой кишке и дистальной части извитого канальца почки [26]. В ЦНС SGLT1 экспрессируются в пирамидальных клетках коры, клетках Пуркинье мозжечка, гранулярных и пирамидальных нейронах гиппокампа, глиальных клетках вентромедиального гипоталамуса и клетках эндотелия церебральных капилляров (рис. 2) [22].

SGLT2 преимущественно локализуется в проксимальных почечных канальцах, где осуществляют реабсорбцию 90–97% глюкозы из первичной мочи. Наряду с этим они находятся в тканях яичек, яичников, щитовидной и предстательной желез [26]. В ЦНС SGLT2 обнаружены в нейронах миндалин, гипоталамуса, околососудистого серого вещества и дорсомедиальном продолговатом мозге (ядрах одиночного пути), в эпендимоцитах и эндотелиоцитах мелких сосудов (рис. 2). Центральные участки локализации SGLT1/2 ассоциированы с когнитивными и мнестическими процессами, регуляцией потребления пищи, гомеостаза глюкозы и энергетического обмена, кровообращения и вегетативных функций [22].

Поскольку распространенность SGLT1 в ЦНС выше, чем SGLT2, выдвинута гипотеза о преоблада-

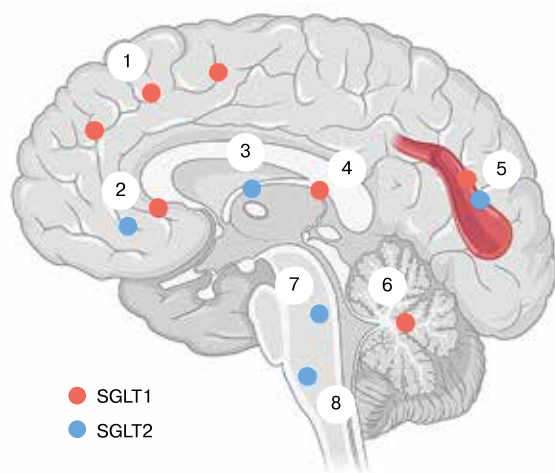
Рис. 1. Сравнительная характеристика различных глифлозинов по физико-химическим параметрам, имеющим наибольшее значение для обеспечения возможности их проникновения через гематоэнцефалический барьер*



Примечание: * — адаптировано из [25].

MW — молекулярная масса; pK_a — логарифм константы диссоциации; HBA — число акцепторов водородных связей; HBD — число доноров водородных связей; LogP_{oct} — логарифм коэффициента распределения в системе октанол/вода (1:8).

Рис. 2. Участки экспрессии натрий-глюкозных котранспортеров 1-го (SGLT1) и 2-го (SGLT2) типа в центральной нервной системе*



Примечание: * – адаптировано из [25].

1 – пирамидальные нейроны коры; 2 – гипоталамус; 3 – миндалевидные тела; 4 – пирамидальные и гранулярные нейроны гиппокампа; 5 – капилляры; 6 – клетки Пуркинье; 7 – околосинаптическое серое вещество; 8 – ядро одиночного пути.

ющей роли именно первого типа натрий-глюкозных котранспортеров в реализации нейропротекторной активности глифлозинов. Исследования на грызунах свидетельствуют, что острая фокальная церебральная ишемия практически не влияет на экспрессию SGLT2 [27], но сопровождается выраженной индукцией нейрональных SGLT1 [28]. Это приводит к повышению внутриклеточных концентраций глюкозы, что нарушает баланс гликолиза и окислительного фосфорилирования с развитием оксидативного стресса и ацидоза и, кроме того, индуцирует каспазы и запускает процессы апоптоза. Параллельно из-за перегрузки ионами натрия развивается цитотоксический отек, происходят открытие кальциевых каналов и эксайто-токсическое повреждение нейронов [28, 29].

Селективная блокада SGLT1 с помощью мизаглифлозина уменьшала объем поражения головного мозга и выраженность неврологического дефицита у мышей с моделью церебральной микроангиопатии [30]. Канаглифлозин, обладающий умеренной селективностью в отношении SGLT2, обладал нейропротекторным действием у крыс, подвергнутых окклюзии средней мозговой артерии, однако этот эффект тоже был опосредован именно блокадой SGLT1 [27].

Тем не менее SGLT2-селективные глифлозины, такие как эмпаглифлозин [22], эртуглифлозин [31] и тофоглифлозин [32], также не лишены нейропротекторных свойств. Предположительно, блокада центральных SGLT2 может быть целесообразна для снижения симпатического тонуса, уменьшения нейрональной инсулинорезистентности и замедления связанной с ней нейродегенерации [31]. С учетом селективности и параметров фармакокинетики

предполагается, что наибольшим нейропротекторным потенциалом обладают сотаглифлозин и канаглифлозин [22].

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ И СОСУДИСТЫЕ ЭФФЕКТЫ ГЛИФЛОЗИНОВ

К основным факторам риска психоневрологических расстройств при НАЖБП относят хроническое системное воспаление, оксидативный стресс, инсулинорезистентность, дислипидемию, эндотелиальную дисфункцию и снижение перфузии тканей нервной системы [33]. Ингибиторы SGLT2 обладают не только гипогликемизирующей, но и гиполипидемической, антистеатотической, противовоспалительной, антиоксидантной активностью, что значительно расширяет потенциал их применения у больных НАЖБП [34]. Отдельного внимания с точки зрения возможной коррекции неврологических осложнений НАЖБП заслуживают сердечно-сосудистые плеiotропные эффекты глифлозинов.

Пациенты с НАЖБП подвержены повышенному риску атеросклероза, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, кардиомиопатий и сердечных аритмий, наличие которых увеличивает не только сердечно-сосудистую смертность [35], но и вероятность развития психоневрологических расстройств. Кардиоваскулярные заболевания часто осложняются острыми или хроническими нарушениями мозгового кровообращения, последние же, в свою очередь, в сочетании с инсулинорезистентностью и хроническим воспалением способствуют развитию энцефалопатии [36], когнитивных нарушений, сосудистой деменции [37], болезни Альцгеймера и других нейродегенеративных процессов [38], а также аффективных расстройств [39]. Нарушения регионального кровообращения и эндотелиальная дисфункция повышают риск возникновения периферических полинейропатий [40] и саркопении [41].

Ингибируя почечные SGLT2, глифлозины не только уменьшают реабсорбцию глюкозы, но и оказывают диуретический и натрийуретический эффекты, тем самым снижая артериальное давление [42]. Препараты этого класса уменьшают жесткость артериальной стенки и сопротивление сосудов путем предупреждения активации эндотелиоцитов, прямой стимуляции вазодилатации, уменьшения выраженности эндотелиальной дисфункции и экспрессии проатерогенных факторов. В сердечной мышце глифлозины благоприятно влияют на энергетический обмен, предупреждают развитие митохондриальной дисфункции и оксидативного стресса, улучшают сократимость миокарда и замедляют его ремоделирование. Вдобавок к этому ингибиторы SGLT2 уменьшают выраженность ишемически-реперфузионного поражения чувствительных тканей, стимулируют эритропоэз и ангиогенез, замедляют образование атеросклеротических бляшек, снижают уровни мочевой кислоты [42, 43].

Наряду с контролем гликемии и снижением инсулинорезистентности, перечисленные эффекты глифлозинов гипотетически обуславливают их положительное влияние на сердечно-сосудистый риск у больных СД 2 [44], хронической сердечной недостаточностью [45] и хронической болезнью почек [46]. Аналогичные данные у пациентов с изолированной НАЖБП на сегодняшний день не получены, но общность основных патогенетических механизмов в перечисленных популяциях позволяет предположить эффективность глифлозинов в плане снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний и их неврологических осложнений и у данной категории больных.

УГНЕТЕНИЕ АКТИВНОСТИ СИМПАТИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Локальная и системная гиперактивация симпатической нервной системы является одним из этиопатогенетических механизмов НАЖБП и способствует прогрессированию стеатоза, воспаления, фиброза печени, ухудшению печеночной гемодинамики [47], нарушению функции сердечно-сосудистой системы [48]. Более этого, хроническое повышение симпатического тонуса — причина артериальной гипертензии и ассоциированного поражения структур ЦНС [49]. Сдвиг баланса активности автономной нервной системы в сторону парасимпатического отдела может оказывать нейропротекторное действие путем увеличения выброса вазодилаторов (ацетилхолина, оксида азота) и улучшения перфузии ткани головного мозга [50].

Благодаря своему основному механизму действия, ингибиторы SGLT2 уменьшают повреждение почек, тем самым предупреждая гиперактивацию почечных симпатических нервов и сопутствующую ей активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [51]. Также глифлозины могут оказывать центральный эффект посредством ингибирования SGLT2, расположенных в центральных ядрах миндалин, опорном ядре терминального тяжа, гипоталамусе, околосредоводном сером веществе и ядрах одиночного пути — областях головного мозга, вовлеченных в регуляцию автономных функций [52].

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА

Под митохондриальной дисфункцией понимают нарушение энергетического обмена вследствие разобщения окисления и фосфорилирования, вызванного нарушениями структуры и/или функции митохондрий. При НАЖБП митохондриальная дисфункция предшествует развитию оксидативного стресса в клетках печени и формированию стеатоза [53]. Нарушения функции митохондрий и митофагии наблюдаются при ишемии головного мозга

и нейродегенеративных заболеваниях, кроме того, они характерны для гипергаммониемических состояний, включая ПЭ [54].

Нормализация морфологии и функции митохондрий наблюдалась у крыс с алиментарным ожирением, получавших дапаглифлозин (1 мг на килограмм в день), и сопровождалась улучшением гиппокампальной синаптической пластичности и пространственной памяти [55]. В изолированных перичитах и коре головного мозга мышей лусеоглифлозин дозозависимо индуцировал фосфорилирование и активацию АМФ-активируемой протеинкиназы (АМРК) и ее посредников. АМРК служит важнейшим клеточным сенсором энергетического дефицита и оксидативного стресса, адекватное функционирование которого необходимо для работы антиоксидантных систем, биогенеза митохондрий и митофагии. Введение мышам субгипогликемизирующих доз (0,1 мг на килограмм) лусеоглифлозина до осуществления перманентной окклюзии среднемозговой артерии замедляло гибель перичитов в зоне ишемии, нормализовало проницаемость ГЭБ, уменьшало объем зоны инфаркта и улучшало функциональное восстановление животных [56].

В качестве альтернативного или дополнительного пути нормализации митохондриальной функции под влиянием глифлозинов может быть рассмотрена индукция факторов, задействованных в процессах слияния и деления митохондрий, таких как белок оптической атрофии-1 (OAF-1), митофузины 1 и 2 (Mfn1/2), белок деления митохондрий-1 (Fis-1), коактиватор-1 α рецептора, активируемого пероксисомным пролифератором- γ (PGC1), митохондриальный транскрипционный фактор-A (TFAM) [57].

За счет уменьшения клеточных концентраций глюкозы глифлозины выступают в роли не прямых антиоксидантов. Помимо этого, ингибиторы SGLT2 способны регулировать экспрессию антиоксидантных (гемоксигеназа-1, глутатион-S-трансфераза, глутатионпероксидаза, супероксиддисмутаза, каталаза) и прооксидантных (миелопероксидаза, NADPH-оксидаза-4) ферментов [58–60].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ингибиторы SGLT (глифлозины) обладают широким спектром плейотропных эффектов, что позволяет рассматривать эти препараты как потенциальные средства лечения не только патологий печени (в том числе НАЖБП и НАСГ), но и их психоневрологических осложнений. Существенный вклад в реализацию нейропротекторной активности ингибиторов SGLT вносят метаболические и сосудистые эффекты. При этом данные последних исследований свидетельствуют о наличии у глифлозинов и дополнительных видов фармакологической активности, включая снижение симпатического тонуса и антиоксидантное действие.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В. с соавт. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021; 1(1): 4–52. [Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Turkina S.V. et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology. 2021; 1(1): 4–52 (In Russ.)].
<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52>. EDN: KJLOJV.
2. Chan W.K., Chuah K.H., Rajaram R.B. et al. Vethakkan S.R. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD): A state-of-the-art review. J Obes Metab Syndr. 2023; 32(3): 197–213.
<https://doi.org/10.7570/jomes23052>. PMID: 37700494. PMCID: PMC10583766.
3. Приходько В.А., Оковитый С.В. Психоневрологические нарушения при неалкогольной жировой болезни печени. Терапия. 2022; 8(7): 64–77. [Prihodko V.A., Okovityi S.V. Neuropsychiatric disorders of non-alcoholic fatty liver disease. Terapiya = Therapy. 2022; 8(7): 64–77 (In Russ.)].
<https://doi.org/10.18565/therapy.2022.7.64-77>. EDN: OQXJFZ.
4. Cushman M., Callas P.W., Alexander K.S. et al. Nonalcoholic fatty liver disease and cognitive impairment: A prospective cohort study. PLoS One. 2023; 18(4): e0282633.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0282633>. PMID: 37058527. PMCID: PMC10104321.
5. Shang Y., Widman L., Hagstrom H. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of dementia: A population-based cohort study. Neurology. 2022; 99(6): e574–e582.
<https://doi.org/10.1212/WNL.000000000000200853>. PMID: 35831178. PMCID: PMC9442617.
6. Xiao J., Lim L.K.E., Ng C.H. et al. Is fatty liver associated with depression? A meta-analysis and systematic review on the prevalence, risk factors, and outcomes of depression and non-alcoholic fatty liver disease. Front Med (Lausanne). 2021; 8: 691696.
<https://doi.org/10.3389/fmed.2021.691696>. PMID: 34277666. PMCID: PMC8278401.
7. Wang M., Zhou B.G., Zhang Y. et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and risk of stroke: A systematic review and meta-analysis. Front Cardiovasc Med. 2022; 9: 812030.
<https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.812030>. PMID: 35345491. PMCID: PMC8957221.
8. Carias S., Castellanos A.L., Vilchez V. et al. Nonalcoholic steatohepatitis is strongly associated with sarcopenic obesity in patients with cirrhosis undergoing liver transplant evaluation. J Gastroenterol Hepatol. 2016; 31(3): 628–33.
<https://doi.org/10.1111/jgh.13166>. PMID: 26399838. PMCID: PMC6615558.
9. Greco C., Nascimbeni F., Carubbi F. et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with peripheral diabetic polyneuropathy: A systematic review and meta-analysis. J Clin Med. 2021; 10(19): 4466.
<https://doi.org/10.3390/jcm10194466>. PMID: 34640482. PMCID: PMC8509344.
10. Tapper E.B., Henderson J.B., Parikh N.D. et al. Incidence of and risk factors for hepatic encephalopathy in a population-based cohort of Americans with cirrhosis. Hepatol Commun. 2019; 3(11): 1510–19.
<https://doi.org/10.1002/hep4.1425>. PMID: 31701074. PMCID: PMC6824059.
11. D'Amico G., Garcia-Tsao G., Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. J Hepatol. 2006; 44(1): 217–31.
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2005.10.013>. PMID: 16298014.
12. Prihodko V.A., Bezborodkina N.N., Okovityi S.V. Pharmacotherapy for non-alcoholic fatty liver disease: Emerging targets and drug candidates. Biomedicines. 2022; 10(2): 274.
<https://doi.org/10.3390/biomedicines10020274>. PMID: 35203484. PMCID: PMC8869100.
13. Oku A., Ueta K., Arakawa K. et al. T-1095, an inhibitor of renal Na⁺-glucose cotransporters, may provide a novel approach to treating diabetes. Diabetes. 1999; 48(9): 1794–800.
<https://doi.org/10.2337/diabetes.48.9.1794>. PMID: 10480610.
14. Patel D.K., Strong J. The pleiotropic effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: Beyond the glycemic benefit. Diabetes Ther. 2019; 10(5): 1771–92.
<https://doi.org/10.1007/s13300-019-00686-z>. PMID: 31456166. PMCID: PMC6778563.
15. Приходько В.А., Оковитый С.В., Куликов А.Н. Глифлозины при неалкогольной жировой болезни печени: перспективы применения за пределами диабета, кардио- и нефропротекции. Терапия. 2023; 9(7): 130–141. [Prihodko V.A., Okovityi S.V., Kulikov A.N. Gliflozins in non-alcoholic fatty liver disease: Perspectives of use outside diabetes, cardiac and nephroprotection. Terapiya = Therapy. 2023; 9(7): 130–141 (In Russ.)].
<https://doi.org/10.18565/therapy.2023.7.130-141>. EDN: CACFYZ.
16. Jin Z., Yuan Y., Zheng C. et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. J Diabetes Complications. 2023; 37(8): 108558.
<https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2023.108558>. PMID: 37499274.
17. Nakhal M.M., Aburuz S., Sadek B., Akour A. Repurposing SGLT2 inhibitors for neurological disorders: A focus on the autism spectrum disorder. Molecules. 2022; 27(21): 7174.
<https://doi.org/10.3390/molecules27217174>. PMID: 36364000. PMCID: PMC9653623.
18. Tharmaraja T., Ho J.S.Y., Sia C.H. et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and neurological disorders: A scoping review. Ther Adv Chronic Dis. 2022; 13: 20406223221086996.
<https://doi.org/10.1177/20406223221086996>. PMID: 35432846. PMCID: PMC9006360.
19. Hadjihambi A. Cerebrovascular alterations in NAFLD: Is it increasing our risk of Alzheimer's disease? Anal Biochem. 2022; 636: 114387.
<https://doi.org/10.1016/j.ab.2021.114387>. PMID: 34537182.
20. Yoshikawa S., Taniguchi K., Sawamura H. et al. Metabolic associated fatty liver disease as a risk factor for the development of central nervous system disorders. Livers. 2023; 3(1): 21–32.
<https://doi.org/10.3390/livers3010002>.
21. Tahara A., Takasu T., Yokono M. et al. Characterization and comparison of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in pharmacokinetics, pharmacodynamics, and pharmacologic effects. J Pharmacol Sci. 2016; 130(3): 159–69.
<https://doi.org/10.1016/j.jphs.2016.02.003>. PMID: 26970780.
22. Pawlos A., Broncel M., Wozniak E., Gorzelak-Pabis P. Neuroprotective effect of SGLT2 inhibitors. Molecules. 2021; 26(23): 7213.
<https://doi.org/10.3390/molecules26237213>. PMID: 34885795. PMCID: PMC8659196.

23. Terami N., Ogawa D., Tachibana H. et al. Long-term treatment with the sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, dapagliflozin, ameliorates glucose homeostasis and diabetic nephropathy in db/db mice. *PLoS One*. 2014; 9(6): e100777. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100777>. PMID: 24960177. PMCID: PMC4069074.
24. Cheon S.Y., Song J. Novel insights into non-alcoholic fatty liver disease and dementia: Insulin resistance, hyperammonemia, gut dysbiosis, vascular impairment, and inflammation. *Cell Biosci*. 2022; 12(1): 99. <https://doi.org/10.1186/s13578-022-00836-0>. PMID: 35765060. PMCID: PMC9237975.
25. Dong M., Wen S., Zhou L. The relationship between the blood-brain-barrier and the central effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2022; 15: 2583–97. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S375559>. PMID: 36035518. PMCID: PMC9417299.
26. Fonseca-Correa J.I., Correa-Rotter R. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors mechanisms of action: A review. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 8: 777861. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.777861>. PMID: 34988095. PMCID: PMC8720766.
27. Zheng Z., Chen X., Zhang Y. et al. Canagliflozin ameliorates neuronal injury after cerebral ischemia reperfusion by targeting SGLT1 and AMPK-dependent apoptosis. *Neurotherapeutics*. 2024; 21(2): e00305. <https://doi.org/10.1016/j.neurot.2023.11.002>.
28. Yamazaki Y., Ogihara S., Harada S., Tokuyama S. Activation of cerebral sodium-glucose transporter type 1 function mediated by post-ischemic hyperglycemia exacerbates the development of cerebral ischemia. *Neuroscience*. 2015; 310: 674–85. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.10.005>. PMID: 26454021.
29. Yamazaki Y., Harada S., Tokuyama S. Post-ischemic hyperglycemia exacerbates the development of cerebral ischemic neuronal damage through the cerebral sodium-glucose transporter. *Brain Res*. 2012; 1489: 113–20. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2012.10.020>. PMID: 23078759.
30. Ishida N., Saito M., Sato S. et al. Mizagliflozin, a selective SGLT1 inhibitor, improves vascular cognitive impairment in a mouse model of small vessel disease. *Pharmacol Res Perspect*. 2021; 9(5): e00869. <https://doi.org/10.1002/prp2.869>. PMID: 34586752. PMCID: PMC8480397.
31. Pang B., Zhang L.L., Li B. et al. The sodium glucose co-transporter 2 inhibitor ertugliflozin for Alzheimer's disease: Inhibition of brain insulin signaling disruption-induced tau hyperphosphorylation. *Physiol Behav*. 2023; 263: 114134. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2023.114134>. PMID: 36809844.
32. Hanaguri J., Yokota H., Kushiyaama A. et al. The effect of sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibitor tofogliflozin on neurovascular coupling in the retina in type 2 diabetic mice. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(3): 1362. <https://doi.org/10.3390/ijms23031362>. PMID: 35163285. PMCID: PMC8835894.
33. Lombardi R., Fargion S., Fracanzani A.L. Brain involvement in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review. *Dig Liver Dis*. 2019; 51(9): 1214–22. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2019.05.015>. PMID: 31176631.
34. Kuchay M.S., Farooqui K.J., Mishra S.K., Mithal A. Glucose lowering efficacy and pleiotropic effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. *Adv Exp Med Biol*. 2021; 1307: 213–30. https://doi.org/10.1007/5584_2020_479. PMID: 32006266.
35. Kasper P., Martin A., Lang S. et al. NAFLD and cardiovascular diseases: A clinical review. *Clin Res Cardiol*. 2021; 110(7): 921–37. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01709-7>. PMID: 32696080. PMCID: PMC8238775.
36. Lockwood A.H., Yap E.W., Rhoades H.M., Wong W.H. Altered cerebral blood flow and glucose metabolism in patients with liver disease and minimal encephalopathy. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1991; 11(2): 331–36. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.1991.66>. PMID: 1997505.
37. Wang S., Tang C., Liu Y. et al. Impact of impaired cerebral blood flow autoregulation on cognitive impairment. *Front Aging*. 2022; 3: 1077302. <https://doi.org/10.3389/fragi.2022.1077302>. PMID: 36531742. PMCID: PMC9755178.
38. Sweeney M.D., Kisler K., Montagne A. et al. The role of brain vasculature in neurodegenerative disorders. *Nat Neurosci*. 2018; 21(10): 1318–31. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0234-x>. PMID: 30250261. PMCID: PMC6198802.
39. Liu M., He E., Fu X. et al. Cerebral blood flow self-regulation in depression. *J Affect Disord*. 2022; 302: 324–31. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.01.057>. PMID: 35032508.
40. Li L., Yang Y., Bai J. et al. Impaired vascular endothelial function is associated with peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2022; 15: 1437–49. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S352316>. PMID: 35573865. PMCID: PMC9091688.
41. Damluji A.A., Alfaraidhy M., AlHajri N. et al. Sarcopenia and cardiovascular diseases. *Circulation*. 2023; 147(20): 1534–53. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064071>. PMID: 37186680. PMCID: PMC10180053.
42. Lopaschuk G.D., Verma S. Mechanisms of cardiovascular benefits of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: A state-of-the-art review. *JACC Basic Transl Sci*. 2020; 5(6): 632–44. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2020.02.004>. PMID: 32613148. PMCID: PMC7315190.
43. Adam C.A., Anghel R., Marcu D.T.M. et al. Impact of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors on arterial stiffness and vascular aging – what do we know so far? (A narrative review). *Life (Basel)*. 2022; 12(6): 803. <https://doi.org/10.3390/life12060803>. PMID: 35743834. PMCID: PMC9224553.
44. McGuire D.K., Shih W.J., Cosentino F. et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2021; 6(2): 148–58. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.4511>. PMID: 33031522. PMCID: PMC7542529.
45. Treeware S., Kulthamongsri N., Owattanapanich W., Krittayahong R. Is it time for class I recommendation for sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction?: An updated systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2023; 10: 1046194. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1046194>. PMID: 36824458. PMCID: PMC9941559.
46. Mavranakas T.A., Tsoukas M.A., Brophy J.M. et al. SGLT-2 inhibitors improve cardiovascular and renal outcomes in patients with CKD: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2023; 13(1): 15922. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-42989-z>. PMID: 37741858. PMCID: PMC10517929.
47. Adori M., Bhat S., Gramignoli R. et al. Hepatic innervations and nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis*. 2023; 43(2): 149–62. <https://doi.org/10.1055/s-0043-57237>. PMID: 37156523. PMCID: PMC10348844.

48. Targher G., Mantovani A., Grandi C. et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and impaired cardiac sympathetic/parasympathetic balance in subjects with and without type 2 diabetes-The Cooperative Health Research in South Tyrol (CHRIS)-NAFLD sub-study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2021; 31(12): 3464–73. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2021.08.037>. PMID: 34627696.
49. Hart E.C. Human hypertension, sympathetic activity and the selfish brain. *Exp Physiol.* 2016; 101(12): 1451–62. <https://doi.org/10.1113/EP085775>. PMID: 27519960.
50. Lee R.H., Couto E Silva A., Lerner F.M. et al. Interruption of perivascular sympathetic nerves of cerebral arteries offers neuroprotection against ischemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2017; 312(1): H182–H188. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00482.2016>. PMID: 27864234.
51. Sano M. Sodium glucose cotransporter (SGLT)-2 inhibitors alleviate the renal stress responsible for sympathetic activation. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2020; 14: 1753944720939383. <https://doi.org/10.1177/1753944720939383>. PMID: 32715944. PMCID: PMC7385812.
52. Nguyen T., Wen S., Gong M. et al. Dapagliflozin activates neurons in the central nervous system and regulates cardiovascular activity by inhibiting SGLT-2 in mice. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020; 13: 2781–99. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S258593>. PMID: 32848437. PMCID: PMC7425107.
53. Оковитый С.В., Радко С.В. Митохондриальная дисфункция в патогенезе различных поражений печени. *Доктор.Ру.* 2015; (12): 30–33. [Okovityi S.V., Radko S.V. Mitochondrial dysfunctions' role in pathogenesis of different liver disorders. *Doctor.Ru.* 2015; (12): 30–33 (In Russ.).] EDN: UNJRTL.
54. Niknahad H., Jamshidzadeh A., Heidari R. et al. Ammonia-induced mitochondrial dysfunction and energy metabolism disturbances in isolated brain and liver mitochondria, and the effect of taurine administration: Relevance to hepatic encephalopathy treatment. *Clin Exp Hepatol.* 2017; 3(3): 141–51. <https://doi.org/10.5114/ceh.2017.68833>. PMID: 29062904. PMCID: PMC5649485.
55. Sa-Nguanmoo P., Tanajak P., Kerdphoo S. et al. SGLT2-inhibitor and DPP-4 inhibitor improve brain function via attenuating mitochondrial dysfunction, insulin resistance, inflammation, and apoptosis in HFD-induced obese rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2017; 333: 43–50. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2017.08.005>. PMID: 28807765.
56. Takashima M., Nakamura K., Kiyohara T. et al. Low-dose sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor ameliorates ischemic brain injury in mice through pericyte protection without glucose-lowering effects. *Commun Biol.* 2022; 5(1): 653. <https://doi.org/10.1038/s42003-022-03605-4>. PMID: 35780235. PMCID: PMC9250510.
57. Yarbeygi H., Maleki M., Butler A.E. et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and mitochondrial functions: State of the art. *EXCLI J.* 2023; 22: 53–66. <https://doi.org/10.17179/excli2022-5482>. PMID: 36814854. PMCID: PMC9939776.
58. Steven S., Oelze M., Hanf A. et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin improves the primary diabetic complications in ZDF rats. *Redox Biol.* 2017; 13: 370–85. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.06.009>. PMID: 28667906. PMCID: PMC5491464.
59. Iannantuoni F., de Maranon A.M., Diaz-Morales N. et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin ameliorates the inflammatory profile in type 2 diabetic patients and promotes an antioxidant response in leukocytes. *J Clin Med.* 2019; 8(11): 1814. <https://doi.org/10.3390/jcm8111814>. PMID: 31683785. PMCID: PMC6912454.
60. Tsai K.F., Chen Y.L., Chiou T.T. et al. Emergence of SGLT2 inhibitors as powerful antioxidants in human diseases. *Antioxidants (Basel).* 2021; 10(8): 1166. <https://doi.org/10.3390/antiox10081166>. PMID: 34439414. PMCID: PMC8388972.

Поступила/Received: 17.01.2024

Принята в печать/Accepted: 22.05.2024



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Вероника Александровна Приходько, к. биол. н., старший преподаватель кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России. Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А.

E-mail: veronika.prihodko@pharminnotech.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4690-1811>

Сергей Владимирович Оковитый, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, профессор Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет». Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А.

E-mail: sergey.okovityi@pharminnotech.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>

ABOUT THE AUTHORS:

Veronika A. Prihodko, PhD (Biology), senior lecturer of the Department of pharmacology and clinical pharmacology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 197022, Saint Petersburg, 14, lit. A Professora Popova St.

E-mail: veronika.prihodko@pharminnotech.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4690-1811>

Sergey V. Okovityi, MD, Dr. Sci. (Medicine), professor, head of the Department of pharmacology and clinical pharmacology of the Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Healthcare of Russia, professor of the scientific, clinical and educational center for gastroenterology and hepatology, Saint Petersburg State University. Address: 197022, Saint Petersburg, 14, lit. A Professora Popova St.

E-mail: sergey.okovityi@pharminnotech.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>