

©В.А. Приходько, С.В. Оковитый, 2024

ГЛИФЛОЗИНЫ КАК СРЕДСТВА КОРРЕКЦИИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ. ЧАСТЬ 2*

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 факторов риска с поражениями центральной нервной системы, а также являются самостоятельной причиной развития цереброваскулярных, нейродегенеративных, когнитивных и психических расстройств. Статья представляет собой вторую и заключительную часть обзора литературы, посвященную молекулярным механизмам нейропротекторного действия ингибиторов натрий-глюкозных котранспортеров (глифлозинов), имеющих наибольшую значимость в контексте коррекции психоневрологических осложнений НАЖБП и НАСГ.

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 2.

Терапия. 2024; 10(5): 150–160.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2024.5.150-160>

150

GLIFLOZINS AS REMEDIES FOR CORRECTION OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE NEUROLOGICAL COMPLICATIONS. PART 2**

PRIKHODKO V.A.¹, OKOVITYI S.V.^{1, 2}

¹Saint Petersburg State Chemical 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 common risk factors with central nervous system lesions, and are also an independent cause of the development of cerebrovascular, neurodegenerative, cognitive and mental disorders. The article represents the second and final part of the literature review, devoted to molecular mechanisms of neuroprotective action of sodium-glucose cotransporter inhibitors (gliflozins), which are of greatest importance in the context of correction of neuropsychiatric complications of NAFLD and NASH.

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 non-alcoholic fatty liver disease neurological complications. Part 2.

Therapy. 2024; 10(5): 150–160.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2024.5.150-160>

* Первую часть обзора см.: Приходько В.А., Оковитый С.В. Глифлозины как средства коррекции неврологических осложнений неалкогольной жировой болезни печени. Часть 1. Терапия. 2024; 10(4): 151–158.

** For the first part of the review look at: Prikhodko V.A., Okovityi S.V. Gliflozins as remedies for correction of non-alcoholic fatty liver disease neurological complications. Part 1. Terapiya = Therapy. 2024; 10(4): 151–158 (In Russ.).

НОРМАЛИЗАЦИЯ СТРУКТУРЫ НЕЙРОВАСКУЛЯРНОЙ ЕДИНИЦЫ

Изменение характера нейроваскулярных взаимодействий характерно как для неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [1], так и нейродегенеративных процессов [2]. Разобщение нейронов, глиальных и эндотелиальных клеток приводит к хронической гипоперфузии ткани мозга, нарушению проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), накоплению токсичных метаболитов и aberrантных белков [2].

Эмпаглифлозин предотвращал ультраструктурное ремоделирование нейроваскулярной единицы, включая нарушения плотных и адгерентных межклеточных контактов, сокращение численности перicyтов, утолщение базальной мембраны, активацию и ретракцию нейритов астроцитов, расщепление миелина, развитие митохондриальной дисфункции и аксональной дегенерации [3]. Тофоглифлозин подавлял экспрессию глиального фибриллярного кислого белка (GFAP) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), уменьшал степень глиоза и способствовал нормализации нейроваскулярных взаимодействий в сетчатке диабетических мышей [4].

ИНДУКЦИЯ BDNF

Нейротрофический фактор мозга (BDNF, абринейрин) — ростовой фактор, участвующий в регуляции синаптогенеза и синаптической пластичности, ГАМК- (γ-аминомасляная кислота) и глутаматергической нейротрансмиссии, в развитии, дифференцировке и регенерации нервных клеток, а также обладающий собственной метаболической активностью. BDNF стимулирует секрецию инсулина β-клетками поджелудочной железы, активирует гликогеногенез и реакции окисления жирных кислот, ингибирует их биосинтез и глюконеогенез [5, 6].

В одном из клинических исследований у пациентов с НАЖБП обнаруживались сывороточные уровни BDNF, в среднем на 19% превышавшие таковые у здоровых добровольцев, что предположительно было связано с компенсаторной гиперпродукцией этого фактора гепатоцитами [7]. Показана отрицательная корреляция между системным уровнем BDNF и общей активностью у больных НАЖБП, что позволяет расценивать его повышенные концентрации как отрицательный прогностический фактор для этой популяции [8].

Уровень BDNF увеличивается по мере прогрессирования НАЖБП и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) [7], однако существенно снижается при развитии цирроза печени (вне зависимости от этиологии) и имеет наименьшие значения у лиц

с симптомами минимальной печеночной энцефалопатии (ПЭ) [9]. Существенное уменьшение концентраций BDNF было также продемонстрировано на *in vivo* и *in vitro* моделях гипераммониемии, вследствие чего экспрессию этого фактора можно считать маркером ПЭ при поражениях печени [9, 10]. Кроме этого, дефицит BDNF как в первую очередь нейротрофического фактора лежит в основе так называемой нейротрофиновой гипотезы депрессивных и тревожных состояний [11, 12], представляющих значительную часть психоневрологических расстройств у больных НАЖБП [13].

Стимуляция сигнальных путей BDNF в тканях гиппокампальной формации, мезолимбического пути и префронтальной коры (ПФК) в настоящее время рассматривается как возможный подход к фармакотерапии нейропатической боли [14], депрессивных расстройств [15], старческой деменции и болезни Альцгеймера [16], когнитивных расстройств у больных сахарным диабетом (СД) [17] и пациентов, получающих цисплатин [18].

Эмпаглифлозин (10 мг/кг) увеличивал концентрации BDNF и нейротрофина-4 в ПФК, а дапаглифлозин (10 мг/кг) — также в гиппокампе у мышей со стрептозотоциновой моделью СД. Эти эффекты сопровождались улучшением результатов выполнения животными тестов на пассивное избегание и распознавание нового объекта [19]. При введении эмпаглифлозина (3 или 10 мг/кг) наблюдалось дозозависимое увеличение уровней BDNF, а также уменьшение экспрессии маркеров оксидативного стресса (ОС) и нейровоспаления в коре, гиппокампе, стриатуме и черной субстанции у мышей с ротенон-индуцированной болезнью Паркинсона [20].

После 10-недельного введения эмпаглифлозина у лептинорезистентных диабетических мышей *db/db* отмечалось значительное увеличение церебральных уровней BDNF, что сопровождалось избирательным улучшением пространственной обучаемости и референтной памяти в «Водном лабиринте Морриса» при отсутствии изменений со стороны мотивационного компонента и зрительной функции [21]. При использовании дапаглифлозина было также выявлено достоверное увеличение плотности синаптических контактов и экспрессии маркера нейрогенеза даблкортина в ткани гиппокампа. У мышей, получавших этот глифлозин в качестве монотерапии или в комбинации с лираглутидом, регистрировалась полная нормализация мнестических функций на фоне высокожировой диеты [22].

ИНГИБИРОВАНИЕ TLR4

Отдельная ветвь сигналинга BDNF, которая представляет интерес в качестве фармакологической мишени, — это путь Toll-подобного

рецептора-4 (TLR4), угнетающего активность BDNF как в гепатоцитах, так и в нейронах гиппокампа [23]. Через MyD88-зависимый и независимый пути TLR4 вызывает ядерную транслокацию ядерного фактора- κ B (NF- κ B) с последующей индукцией провоспалительных цитокинов [24]. Экспрессия TLR4 повышается при прогрессии от стеатоза печени к НАСГ и фиброзу печени [24, 25] и может положительно коррелировать с некоторыми клиническими показателями больных, такими как индекс массы тела, HOMA-IR, уровни печеночных трансаминаз, глюкозы и инсулина натощак [26]. На примере ротундовой кислоты [27] и липидного медиатора протектина-D1 [28] было показано, что фармакологическое ингибирование TLR4 и/или некоторых его мишеней может являться перспективным новым механизмом действия молекул-кандидатов, предназначенных для лечения НАЖБП/НАСГ.

В центральной нервной системе (ЦНС) TLR4 модулирует пролиферацию и дифференцировку клеток-предшественников нейронов, рост нейритов, активацию микроглии и нейровоспалительные реакции, а также фагоцитоз aberrantных белков и пептидов [29]. В исследованиях на грызунах установлено, что ингибирование или делеция TLR4 может оказывать благоприятное влияние на функцию ГЭБ, уровень системного и локального воспаления, способность к адаптации к стрессорным воздействиям, обучаемость и пространственную память на фоне естественного старения, при сосудистой деменции и метаболическом синдроме [30–33]. Поликомпонентное лекарственное средство из традиционной китайской медицины, известное под названием Bабao Dan и проявляющее способность ингибировать сигналинг TLR4, улучшало когнитивные функции у крыс с острой и хронической ПЭ, а также у пациентов с минимальной ПЭ на фоне цирроза печени [34].

Дигидрохалкон флоретин, структурный предшественник флоризина и глифлозинов, в эксперименте *in vivo* подавлял активность пути TLR4/MyD88/ α /NF- κ B, тем самым уменьшая выраженность воспаления и скорость апоптоза клеток эпителия почечных канальцев при диабетической нефропатии, причем добавление эмпаглифлозина значительно усиливало этот эффект [35]. В другом эксперименте эмпаглифлозин напрямую снижал экспрессию TLR4, не влияя на уровни MyD88, фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α), интерлейкинов (ИЛ) 1 β и 18 у диабетических крыс OLETF, перенесших инфаркт миокарда [36]. Дапаглифлозин уменьшал активность пути TLR4/NF- κ B в человеческих клетках эндотелия пуповинной вены и макрофагах, экспонированных к бактериаль-

ным липополисахаридам [37]. Схожие данные были получены для канаглифлозина на животных моделях тиацетамид-индуцированного поражения печени [38] и язвенного колита [39], для эртуглифлозина — на модели эндотоксемии и острого поражения легких [40], а также для сотаглифлозина — на модели постинфарктной желудочковой аритмии [41].

ИНГИБИРОВАНИЕ NLRP3-ИНФЛАММАСОМ

Противовоспалительный эффект глифлозинов может также быть обусловлен ингибированием NLRP3-содержащих (криопириновых) инфламмасом — белковых комплексов, отвечающих за созревание и секрецию провоспалительных цитокинов, а также реализацию каскада реакций пироптоза. NLRP3-инфламмасы и ассоциированная с ними каспаза-1 при патологиях печени могут активироваться рядом стимулов, включая TLR4-ассоциированные мессенджеры [42], внеклеточный аденозинтрифосфат, активные формы кислорода, митохондриальную ДНК, холестерин, мочевую кислоту, кардиолипиды и др. [43]. В свою очередь, активация NLRP3-инфламмасом в гепатоцитах, звездчатых клетках и резидентных макрофагах печени сопровождается выраженной воспалительной реакцией, способствует прогрессии НАСГ и фиброза печени. Сывороточные уровни каспазы-1, активируемой NLRP3-инфламмасами, тесно коррелируют с тяжестью заболевания и могут быть использованы в качестве маркера его течения [42].

Путем индукции ОС и митохондриальной дисфункции гипераммониемия способствует активации NLRP3-инфламмасом в клетках микроглии и запускает нейровоспалительные реакции при ПЭ [44]. Возможной представляется роль NLRP3-инфламмасом в патогенезе других нейрональных осложнений НАЖБП, например аффективных расстройств [45, 46], повышенной утомляемости [47], инсомний [48] и периферических нейропатий [49].

Дапаглифлозин (1, 1,5 мг на килограмм в день) подавлял активацию NLRP3-инфламмасом, снижал уровни ИЛ-6, ИЛ-1 β , TNF α и каспазы-1, замедлял фиброгенез и прогрессию диабетической кардиомиопатии у мышей, проявляя аддитивный синергизм с саксаглиптином [50] и тикагрелором [51]. Применение эмпаглифлозина (10 мг/сут.) в течение 30 дней у пациентов с СД 2-го типа и высоким сердечно-сосудистым риском ($n = 29$) увеличивало сывороточную концентрацию β -гидроксибутирата — прямого ингибитора NLRP3-инфламмасом, что сопровождалось угнетением продукции ИЛ-1 β макрофагами [52].

ВЛИЯНИЕ НА ФЕНОТИП МАКРОФАГОВ

Макрофаги могут подвергаться так называемой классической, или альтернативной, активации (поляризации) и приобретать вследствие нее фенотип M1 или M2 соответственно. M1-макрофаги секретируют ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α , поддерживают хроническое воспаление и стимулируют атерогенез. M2-макрофаги, напротив, обладают противовоспалительной и антиатерогенной активностью за счет секреции агониста рецептора ИЛ-1, ИЛ-10 и коллагена. M1-поляризация макрофагов ЦНС ассоциирована с накоплением aberrantных белков, синаптической дисфункцией, нейродегенерацией и церебральным атеросклерозом [53]. Обменные нарушения при НАЖБП приводят к сдвигу поляризации резидентных макрофагов печени (клеток Купфера) в сторону M1-фенотипа, что опосредует прогрессирование воспаления и фиброза печени [54].

Эмпаглифлозин способствовал изменению фенотипа макрофагов жировой ткани и клеток Купфера с M1 на M2 у мышей с алиментарным ожирением [55]. Дапаглифлозин стимулировал M2-поляризацию человеческих макрофагов *in vitro* [37], макрофагов в атеросклеротических бляшках у нормогликемичных кроликов [56] и макрофагов в зоне инфаркта миокарда у крыс, превосходя в последнем случае по эффективности флоризин [56]. В качестве возможного механизма этого эффекта рассматривается активация путей сигнального белка и активатора транскрипции-3 (STAT3) [57].

ИНГИБИРОВАНИЕ АЦЕТИЛХОЛИНЭСТЕРАЗЫ

Стимуляция центральной холинергической передачи путем ингибирования ацетилхолинэстеразы (АХЭ) и бутирилхолинэстеразы — одно из основных направлений терапии нейродегенеративных расстройств, таких как болезнь Альцгеймера (БА), болезнь Паркинсона, хорея Гентингтона и др. [58]. Назначение ингибиторов АХЭ больным БА позволяет замедлить атрофию белого и серого вещества головного мозга, ускорить процессы регенерации тканей ЦНС, увеличить регионарный мозговой кровоток и микроциркуляцию, поддержать жизнеспособность нейронов базального переднего мозга и улучшить функциональную коннективность основных холинергических путей [59, 60].

Поскольку АХЭ синтезируется гепатоцитами, ее системный уровень снижается при нарушении протеинсинтетической функции печени [61]. Тем не менее отмечено, что у больных циррозом печени возрастает плазматическая концентрация растворимой мономерной формы АХЭ, гиперэкспрессия которой ассоциирована с острым стрессом [62]. В коре головного мозга пациентов

с алкогольным поражением печени, умерших от печеночной комы, было определено повышение активности АХЭ на ~30% по сравнению с физиологической нормой [62]. В исследовании на мышцах экспериментальная НАЖБП вызывала характерные для БА патологические изменения в структурах ЦНС, а также усугубляла течение БА у трансгенных мышей с гиперэкспрессией белка-прекурсора амилоида (APP) [63].

Методом молекулярного докинга было определено, что значения свободной энергии связывания канаглифлозина с натрий-глюкозным котранспортером-2 (SGLT2) и каталитическим сайтом АХЭ находятся в одном диапазоне и составляют -10,03 и -9,40 ккал/моль соответственно [64]. Эмпаглифлозин имеет незначительно меньшую (константа диссоциации $K_i = 0,177$ мкМ [65] против 0,13 мкМ [66]) аффинность к АХЭ, тогда как другие глифлозины уступают им в этом отношении на один-два порядка (сотаглифлозин имеет $K_i = 5,6$ мкМ, дапаглифлозин — 25,02 мкМ, эртуглифлозин — 31,69 мкМ [66]). Для сравнения: K_i ингибиторов АХЭ донепезила и галантамина, входящих в отечественные стандарты медикаментозной терапии БА на стадии деменции [67], составляют 0,02 и 0,52 мкМ соответственно [68]. С учетом соотношений мозговой и сывороточной концентраций канаглифлозина и эмпаглифлозина при приеме в терапевтических дозах степень их проникновения в ЦНС достаточна, чтобы вызывать клинически значимое ингибирование АХЭ [53].

При введении канаглифлозина (10 мг на килограмм) крысам со скополаминовой амнезией наблюдалось восстановление мнестических функций на фоне снижения активности АХЭ и увеличения числа M_1 -холинорецепторов на мембранах нейронов гиппокампа. Выраженность всех трех эффектов у канаглифлозина при этом была сопоставима с таковой у галантамина [69]. У мышей этот представитель класса глифлозинов ингибировал АХЭ, уменьшал экспрессию M_1 -холинорецепторов в коре и гиппокампе и оказывал антиамнестический эффект, в некоторых тестах превосходя по активности донепезил и потенцируя его собственный эффект [70].

Хотя на примере донепезила было показано положительное влияние ингибирования АХЭ на симптоматику ПЭ у крыс [71], в целом антихолинэстеразные средства традиционно считаются не эффективными в отношении как явной, так и минимальной форм ПЭ [72]. Несмотря на это, в 2014 г. Basu P.P. et al. опубликовали результаты рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования, в котором 30 пациентов с явной ПЭ II–III стадий по критериям West — Haven получали 20 мг лактулозы 3 р./сут. на протяжении 21 дней. Половина из них

дополнительно получала ривастигмин в форме трансдермальной терапевтической системы (4,6 мг/сут.); другая половина была рандомизирована в группу плацебо. Уже через неделю лечения ривастигмин снижал среднюю оценку пациентов по шкале MES (Modified Encephalopathy Scale — модифицированная шкала энцефалопатии), а также улучшал результаты психометрического тестирования, на протяжении всего периода интервенции значимо превосходя плацебо [73].

ИНГИБИРОВАНИЕ СИГНАЛИНГА mTOR

Мишень рапамицина млекопитающих (mTOR) — серин-треониновая протеинкиназа, в составе белковых комплексов mTORC1/2 принимающая участие в контроле клеточного цикла. Предполагается, что различные звенья сигнальных путей mTOR могут играть важную роль в патогенезе НАЖБП, НАСГ и гепатоцеллюлярной карциномы путем прямого или косвенного влияния на обмен липидов, инсулинорезистентность, ОС, воспаление, аутофагию, эпигенетические изменения и гомеостаз кишечного микробиома [74]. Дисрегуляция сигналинга mTOR также ассоциирована с широким спектром расстройств развития нервной системы и психоневрологических патологий [75].

На мышинной модели было установлено, что тиаоацетамид-индуцированное поражение печени сопровождается практически двукратным возрастанием активности mTOR не только в печени, но и в головном мозге [76]. Активация сигнального пути mTOR/NF- κ B в ЦНС сопровождается индукцией провоспалительных цитокинов, угнетением транскрипции BDNF и синаптических белков (синаптофизина, PSD-95). Считается, что хроническая гиперактивация mTOR может служить одним из механизмов развития диабетической энцефалопатии [77], имеющей патогенетическое сходство с центральными неврологическими расстройствами, сопровождающими НАЖБП и НАСГ [78].

Ингибитор mTOR сиролimus (рапамицин) в эксперименте уменьшал выраженность воспаления и фиброза у крыс с циррозом печени, вызванным перевязкой общего желчного протока, однако не влиял на интенсивность портосистемной коллатерализации и моторные симптомы ПЭ [79]. В то же время сиролimus снижал выраженность когнитивного и мнестического дефицита у мышей со стрептозотоциновым диабетом [77], а при введении в кору островковой доли головного мозга оказался эффективен для облегчения гипералгезии, механической аллодинии и хронической боли у крыс с моделью периферической нейропатии [80]. Протокальтеховая кислота уменьшала активность mTOR в тканях

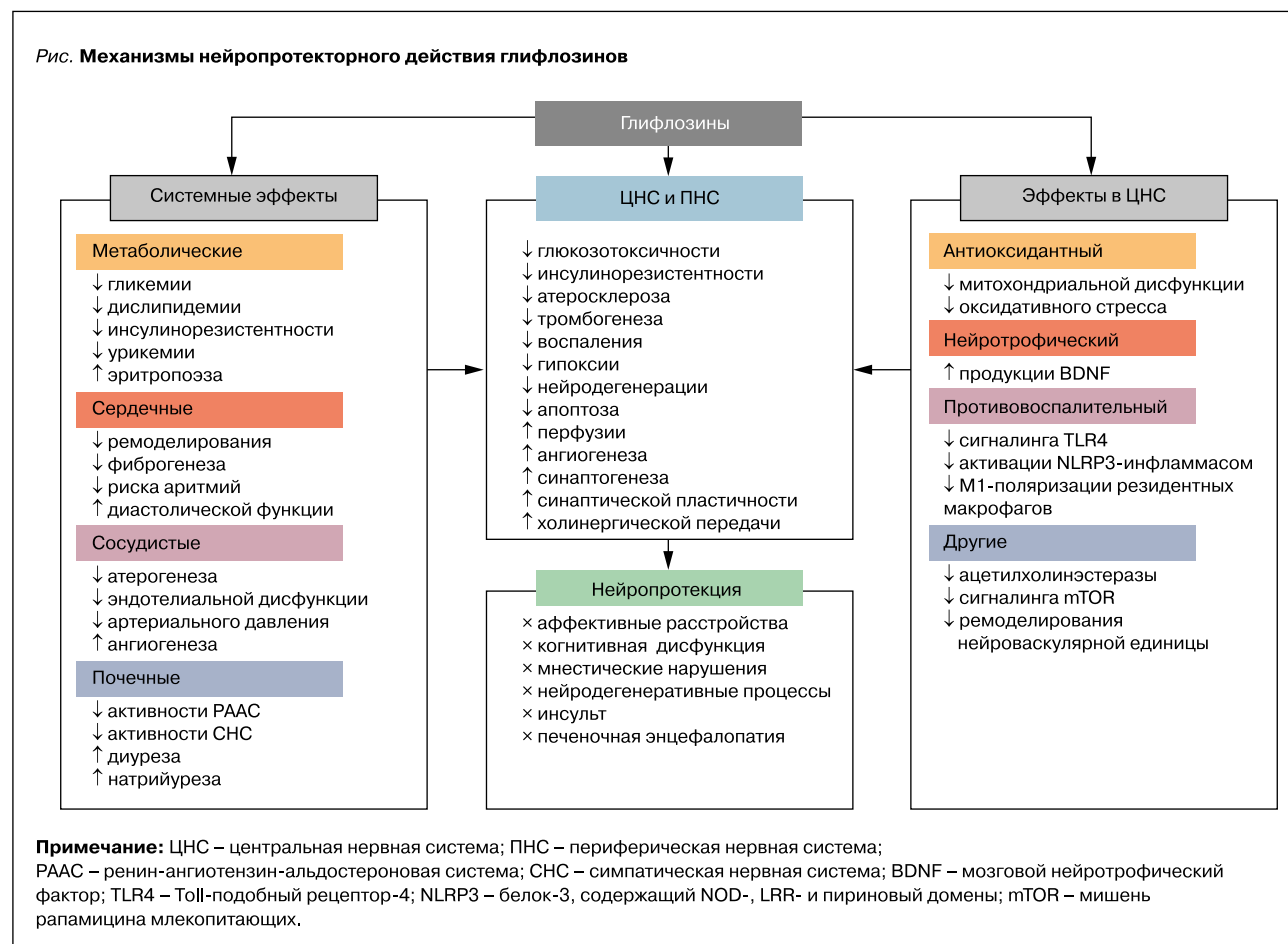
печени и головного мозга мышей, тем самым способствуя как разрешению цитолиза, воспаления и ОС, так и исчезновению моторных симптомов ПЭ [76].

В исследовании на мышах со скополаминовой амнезией канаглифлозин значительно снижал экспрессию mTOR в клетках гиппокампа и подкорки, что могло вносить определенный вклад в его синергизм с ингибитором АХЭ донепезилом [70]. На моделях *in vitro* (клетки HepG2, обработанные пальмитиновой кислотой) и *in vivo* (мыши C57BL/6, получавшие высокожировую диету) эмпаглифлозин увеличивал экспрессию сестрина-2 — регуляторного белка, ингибирующего mTORC1 путем индукции АМФ-активируемой киназы (AMPK). Активация сестрина-2 в печени животных замедляла накопление липидов в гепатоцитах и уменьшала выраженность локального воспаления [81]. В то же время множество экспериментальных работ посвящено возможности индукции этого белка в ЦНС. Показано, что повышение экспрессии сестрина-2 ассоциировано с активацией антиоксидантных систем и ангиогенеза, а также уменьшением стресса эндоплазматического ретикула и нейровоспаления, что способствует более эффективному функциональному восстановлению после черепно-мозговой [82] или спинальной травмы [83], ишемического инсульта [84] и субарахноидального кровоизлияния [85]. Индукция сестрина-2 также снижает токсичность аберрантных белковых агрегатов при нейродегенеративных заболеваниях [86] и уменьшает нейропатическую боль при периферических нейропатиях [87].

Считается, что глифлозины могут даже превосходить рапамицин в отношении блокады mTOR за счет выраженного ускорения катаболизма лейцина, глутамина и аргинина [70], являющихся известными эндогенными активаторами этого сигнального механизма [88]. Результаты исследований *in silico* позволяют предположить, что ингибиторы SGLT2 способны также напрямую связывать и активировать сиртуин-1 [89], выступающий в роли отрицательного регулятора mTOR [90]. Активация глифлозинами AMPK позволяет увеличить интенсивность фосфорилирования и инактивации mTOR [91]. Наконец, дополнительный вклад в ингибирование сигналинга mTOR может вносить снижение системных концентраций мочевой кислоты [92] — эффект, характерный для представителей группы глифлозинов [93].

С другой стороны, известно, что избыточные уровни аммиака, создающиеся при патологиях печени, способны ингибировать mTORC1; это влечет за собой активацию аутофагии гепатоцитов [94], а также подавление синтеза белка в скелетных миоцитах [95]. Ингибитором mTORC1

Рис. Механизмы нейропротекторного действия глифлозинов



также является миостатин [96], участвующий в развитии саркопении и саркопенического ожирения у больных НАЖБП [97]. Кроме этого, частые нежелательные эффекты длительно-го ингибирования периферического mTORC1 включают тромбоцитопению, нарушения чувствительности к глюкозе, иммуносупрессию и замедление регенеративных процессов [98]. Ehinger Y. et al. предположили, что в случае неврологических расстройств может быть целесообразна блокада центрального mTORC1 с одновременным сохранением активности периферической формы. Путем комбинированного использования ингибитора mTORC1/2 Rapalink-1 и специфического лиганда, блокирующего Rapalink-1 на периферии, но не проникающего в ЦНС, авторам удалось уменьшить проявления алкоголизма у мышей и избежать возможных побочных эффектов препарата [98].

Описанные центральные и периферические механизмы нейропротекторного действия глифлозинов отражены на *рисунке*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ингибиторы SGLT (глифлозины) в исследованиях последних лет демонстрируют все большее

количество механизмов действия, напрямую или косвенно опосредующих их нейропротекторную активность. Безусловное значение для терапии неврологических расстройств, возникающих на фоне НАЖБП, имеет их гипогликемизирующая, гиполипидемическая, антигипертензивная, кардио- и нефропротективная активность. Тем не менее экспериментальные данные указывают на наличие у глифлозинов и других эффектов, включая предупреждение митохондриальной дисфункции и ОС, индукцию нейротрофических факторов, нормализацию структуры нейроваскулярной единицы, угнетение провоспалительных и проапоптотических сигнальных путей, стимуляцию центральной холинергической нейротрансмиссии. Результаты экспериментов на животных позволяют предположить эффективность глифлозинов при неврологических заболеваниях сосудистой, воспалительной и нейродегенеративной природы, аффективных и нейроонтогенетических расстройствах. В совокупности с высоким терапевтическим потенциалом, продемонстрированным многими глифлозинами у больных НАЖБП и НАСГ, это дает основание считать данный класс соединений весьма перспективным для коррекции нейрональных осложнений патологий печени.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Clough G.F., Chipperfield A.J., Thanaj M. et al. Dysregulated neurovascular control underlies declining microvascular functionality in people with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) at risk of liver fibrosis. *Front Physiol.* 2020; 11: 551. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00551>. PMID: 32581841. PMCID: PMC7283580.
2. 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.
3. Hayden M.R., Grant D.G., Aroor A.R., DeMarco V.G. Empagliflozin ameliorates type 2 diabetes-induced ultrastructural remodeling of the neurovascular unit and neuroglia in the female db/db mouse. *Brain Sci.* 2019; 9(3): 57. <https://doi.org/10.3390/brainsci9030057>. PMID: 30866531. PMCID: PMC6468773.
4. Hanaguri J., Yokota H., Kushiya 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.
5. Tsuchida A., Nonomura T., Nakagawa T. et al. Brain-derived neurotrophic factor ameliorates lipid metabolism in diabetic mice. *Diabetes Obes Metab.* 2002; 4(4): 262–69. <https://doi.org/10.1046/j.1463-1326.2002.00206.x>. PMID: 12099975.
6. Genzer Y., Chapnik N., Froy O. Effect of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) on hepatocyte metabolism. *Int J Biochem Cell Biol.* 2017; 88: 69–74. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2017.05.008>. PMID: 28483667.
7. Hattori Y., Yamada H., Munetsuna E. et al. Increased brain-derived neurotrophic factor in the serum of persons with nonalcoholic fatty liver disease. *Endocr J.* 2022; 69(8): 999–1006. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ21-0584>. PMID: 35354697.
8. Hashida R., Nakano D., Yamamura S. et al. Association between activity and brain-derived neurotrophic factor in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A data-mining analysis. *Life (Basel).* 2021; 11(8): 799. <https://doi.org/10.3390/life11080799>. PMID: 34440543. PMCID: PMC8401718.
9. Stawicka A., Swiderska M., Zbrzeźniak J. et al. Brain-derived neurotrophic factor as a potential diagnostic marker in minimal hepatic encephalopathy. *Clin Exp Hepatol.* 2021; 7(1): 117–24. <https://doi.org/10.5114/ceh.2021.103242>. PMID: 34027124. PMCID: PMC8122095.
10. Sepehrinezhad A., Shahbazi A., Sahab Negah S., Stolze Larsen F. New insight into mechanisms of hepatic encephalopathy: An integrative analysis approach to identify molecular markers and therapeutic targets. *Bioinform Biol Insights.* 2023; 17: 11779322231155068. <https://doi.org/10.1177/11779322231155068>. PMID: 36814683. PMCID: PMC9940182.
11. Suliman S., Hemmings S.M., Seedat S. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) protein levels in anxiety disorders: Systematic review and meta-regression analysis. *Front Integr Neurosci.* 2013; 7: 55. <https://doi.org/10.3389/fnint.2013.00055>. PMID: 23908608. PMCID: PMC3725410.
12. Porter G.A., O'Connor J.C. Brain-derived neurotrophic factor and inflammation in depression: Pathogenic partners in crime? *World J Psychiatry.* 2022; 12(1): 77–97. <https://doi.org/10.5498/wjp.v12.i1.77>. PMID: 35111580. PMCID: PMC8783167.
13. Gangopadhyay A., Ibrahim R., Theberge K. et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and mental illness: Mechanisms linking mood, metabolism and medicines. *Front Neurosci.* 2022; 16: 1042442. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.1042442>. PMID: 36458039. PMCID: PMC9707801.
14. Cao T., Matyas J.J., Renn C.L. et al. Function and mechanisms of truncated BDNF receptor TrkB.T1 in neuropathic pain. *Cells.* 2020; 9(5): 1194. <https://doi.org/10.3390/cells9051194>. PMID: 32403409. PMCID: PMC7290366.
15. Zhang J.C., Yao W., Hashimoto K. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)-TrkB signaling in inflammation-related depression and potential therapeutic targets. *Curr Neuropharmacol.* 2016; 14(7): 721–31. <https://doi.org/10.2174/1570159x14666160119094646>. PMID: 26786147. PMCID: PMC5050398.
16. Wang H.Y., Stucky A., Hahn C.G. et al. BDNF-trkB signaling in late life cognitive decline and Alzheimer's disease. *Translational Neuroscience.* 2011; 2(2): 91–100. <https://doi.org/10.2478/s13380-011-0015-4>.
17. Ye S., Xie D.J., Zhou P. et al. Huang-Pu-Tong-Qiao formula ameliorates the hippocampus apoptosis in diabetic cognitive dysfunction mice by activating CREB/BDNF/TrkB signaling pathway. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2021; 2021: 5514175. <https://doi.org/10.1155/2021/5514175>. PMID: 34211563. PMCID: PMC8211510.
18. Saral S., Topçu A., Alkanat M. et al. Apelin-13 activates the hippocampal BDNF/TrkB signaling pathway and suppresses neuroinflammation in male rats with cisplatin-induced cognitive dysfunction. *Behav Brain Res.* 2021; 408: 113290. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2021.113290>. PMID: 33845103.
19. Piątkowska-Chmiel I., Herbet M., Gawrońska-Grzywacz M. et al. Molecular and neural roles of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in alleviating neurocognitive impairment in diabetic mice. *Psychopharmacology (Berl).* 2023; 240(4): 983–1000. <https://doi.org/10.1007/s00213-023-06341-7>. PMID: 36869919. PMCID: PMC10006050.
20. Mousa H.H., Sharawy M.H., Nader M.A. Empagliflozin enhances neuroplasticity in rotenone-induced parkinsonism: Role of BDNF, CREB and Npas4. *Life Sci.* 2023; 312: 121258. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.121258>. PMID: 36462721.
21. Lin B., Koibuchi N., Hasegawa Y. et al. Glycemic control with empagliflozin, a novel selective SGLT2 inhibitor, ameliorates cardiovascular injury and cognitive dysfunction in obese and type 2 diabetic mice. *Cardiovasc Diabetol.* 2014; 13: 148. <https://doi.org/10.1186/s12933-014-0148-1>. PMID: 25344694. PMCID: PMC4219031.
22. Millar P., Pathak N., Parthasarathy V. et al. Metabolic and neuroprotective effects of dapagliflozin and liraglutide in diabetic mice. *J Endocrinol.* 2017; 234(3): 255–67. <https://doi.org/10.1530/JOE-17-0263>. PMID: 28611211.

23. Mohammed S.K., Magdy Y.M., El-Waseef D.A. et al. Modulation of hippocampal TLR4/BDNF signal pathway using probiotics is a step closer towards treating cognitive impairment in NASH model. *Physiol Behav.* 2020; 214: 112762. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2019.112762>. PMID: 31786271.
24. Sharifnia T., Antoun J., Verriere T.G. et al. Hepatic TLR4 signaling in obese NAFLD. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2015; 309(4): G270–G278. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00304.2014>. PMID: 26113297. PMCID: PMC4537925.
25. Sun B.L., Sun X., Kempf C.L. et al. Involvement of eNAMPT/TLR4 inflammatory signaling in progression of non-alcoholic fatty liver disease, steatohepatitis, and fibrosis. *FASEB J.* 2023; 37(3): e22825. <https://doi.org/10.1096/fj.202201972RR>. PMID: 36809677.
26. Yi M., Zhou J., Sun H. et al. Correlation between TLR4 expression and gene polymorphism in peripheral blood mononuclear cells and condition of nonalcoholic fatty acid disease in Han people of Shaanxi. *Int J Clin Exp Pathol.* 2017; 10(3): 3496–3502.
27. Shi X.Y., Zheng X.M., Liu H.J. et al. Rotundic acid improves nonalcoholic steatohepatitis in mice by regulating glycolysis and the TLR4/AP1 signaling pathway. *Lipids Health Dis.* 2023; 22(1): 214. <https://doi.org/10.1186/s12944-023-01976-z>. PMID: 38049817. PMCID: PMC10694891.
28. Liu H., Li N., Kuang G. et al. Protectin D1 inhibits TLR4 signaling pathway to alleviate non-alcoholic steatohepatitis via upregulating IRAK-M. *Free Radic Biol Med.* 2024; 210: 42–53. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2023.11.011>. PMID: 37984750.
29. Zhou Y., Chen Y., Xu C. et al. TLR4 Targeting as a Promising Therapeutic Strategy for Alzheimer Disease Treatment. *Front Neurosci.* 2020; 14: 602508. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.602508>. PMID: 33390886. PMCID: PMC7775514.
30. Connolly M.G., Potter O.V., Sexton A.R., Kohman R.A. Effects of Toll-like receptor 4 inhibition on spatial memory and cell proliferation in male and female adult and aged mice. *Brain Behav Immun.* 2021; 97: 383–93. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.06.008>. PMID: 34343615. PMCID: PMC8453097.
31. Fei X., Dou Y.N., Lv W. et al. TLR4 deletion improves cognitive brain function and structure in aged mice. *Neuroscience.* 2022; 492: 1–17. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2022.04.007>. PMID: 35405301.
32. Obadia N., Andrade G., Leardini-Tristao M. et al. TLR4 mutation protects neurovascular function and cognitive decline in high-fat diet-fed mice. *J Neuroinflammation.* 2022; 19(1): 104. <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02465-3>. PMID: 35488354. PMCID: PMC9052472.
33. Zou H., Chen X., Lu J. et al. Neurotrophin alleviates cognitive impairment by inhibiting TLR4/MyD88/NF- κ B inflammation signaling pathway in mice with vascular dementia. *Neurochem Int.* 2023; 171: 105625. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2023.105625>. PMID: 37774797.
34. Lu B., Wu C., Azami N.L.B. et al. Babao Dan improves neurocognitive function by inhibiting inflammation in clinical minimal hepatic encephalopathy. *Biomed Pharmacother.* 2021; 135: 111084. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.111084>. PMID: 33383371.
35. Shelke V., Kale A., Dagar N. et al. Concomitant inhibition of TLR-4 and SGLT2 by phloretin and empagliflozin prevents diabetes-associated ischemic acute kidney injury. *Food Funct.* 2023; 14(11): 5391–5403. <https://doi.org/10.1039/d3fo01379k>. PMID: 37218423.
36. Kuno A., Kimura Y., Mizuno M. et al. Empagliflozin attenuates acute kidney injury after myocardial infarction in diabetic rats. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 7238. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64380-y>. PMID: 32350374. PMCID: PMC7190820.
37. Abdollahi E., Keyhanfar F., Delbandi A.A. et al. Dapagliflozin exerts anti-inflammatory effects via inhibition of LPS-induced TLR-4 overexpression and NF- κ B activation in human endothelial cells and differentiated macrophages. *Eur J Pharmacol.* 2022; 918: 174715. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174715>. PMID: 35026193.
38. Abdelmageed M.E., Abdelrahman R.S. Canagliflozin attenuates thioacetamide-induced liver injury through modulation of HMGB1/RAGE/TLR4 signaling pathways. *Life Sci.* 2023; 322: 121654. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2023.121654>. PMID: 37023955.
39. Althagafy H.S., Ali F.E.M., Hassanein E.H.M. et al. Canagliflozin ameliorates ulcerative colitis via regulation of TLR4/MAPK/NF- κ B and Nrf2/PPAR- γ /SIRT1 signaling pathways. *Eur J Pharmacol.* 2023; 960: 176166. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2023.176166>. PMID: 37898288.
40. Abd Uljaleel A.Q., Hassan E.S. Protective Effect of Ertugliflozin against acute lung injury caused by endotoxemia model in mice. *Iranian Journal of War and Public Health.* 2023; 15(1): 67–75. <https://doi.org/10.58209/ijwph.15.1.67>.
41. Gong Y., Kong B., Shuai W. et al. Effect of sotagliflozin on ventricular arrhythmias in mice with myocardial infarction. *Eur J Pharmacol.* 2022; 936: 175357. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2022.175357>. PMID: 36330901.
42. Qin Z.Y., Gu X., Chen Y.L. et al. Toll-like receptor 4 activates the NLRP3 inflammasome pathway and periodontal inflammation by inhibiting Bmi-1 expression. *Int J Mol Med.* 2021; 47(1): 137–50. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4787>. PMID: 33236134. PMCID: PMC7723510.
43. Yu L., Hong W., Lu S. et al. The NLRP3 Inflammasome in non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis: Therapeutic targets and treatment. *Front Pharmacol.* 2022; 13: 780496. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.780496>. PMID: 35350750. PMCID: PMC8957978.
44. Cheon S.Y., Kim M.Y., Kim J. et al. Hyperammonemia induces microglial NLRP3 inflammasome activation via mitochondrial oxidative stress in hepatic encephalopathy. *Biomed J.* 2023; 46(5): 100593. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2023.04.001>. PMID: 37059364. PMCID: PMC10498413.
45. Smith C., Trageser K.J., Wu H. et al. Anxiolytic effects of NLRP3 inflammasome inhibition in a model of chronic sleep deprivation. *Transl Psychiatry.* 2021; 11(1): 52. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-01189-3>. PMID: 33446652. PMCID: PMC7809257.

46. Roy S., Arif Ansari M., Choudhary K., Singh S. NLRP3 inflammasome in depression: A review. *Int Immunopharmacol.* 2023; 117: 109916.
<https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.109916>. PMID: 36827927.
47. Zhang Z., Ma X., Xia Z. et al. NLRP3 inflammasome activation mediates fatigue-like behaviors in mice via neuroinflammation. *Neuroscience.* 2017; 358: 115–23.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.06.048>. PMID: 28684277.
48. Amini M., Yousefi Z., Ghafoori S.S., Hassanzadeh G. Sleep deprivation and NLRP3 inflammasome: Is there a causal relationship? *Front Neurosci.* 2022; 16: 1018628.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2022.1018628>. PMID: 36620464. PMCID: PMC9815451.
49. Li W., Liang J., Li S. et al. Research progress of targeting NLRP3 inflammasome in peripheral nerve injury and pain. *Int Immunopharmacol.* 2022; 110: 109026.
<https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.109026>. PMID: 35978503.
50. Ye Y., Bajaj M., Yang H.C., Perez-Polo J.R., Birnbaum Y. SGLT-2 inhibition with dapagliflozin reduces the activation of the Nlrp3/ASC inflammasome and attenuates the development of diabetic cardiomyopathy in mice with type 2 diabetes. Further augmentation of the effects with saxagliptin, a DPP4 inhibitor. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2017; 31(2): 119–32.
<https://doi.org/10.1007/s10557-017-6725-2>. PMID: 28447181.
51. Chen H., Tran D., Yang H.C. et al. Dapagliflozin and ticagrelor have additive effects on the attenuation of the activation of the NLRP3 inflammasome and the progression of diabetic cardiomyopathy: An AMPK-mTOR interplay. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2020; 34(4): 443–61.
<https://doi.org/10.1007/s10557-020-06978-y>. PMID: 32335797.
52. Kim S.R., Lee S.G., Kim S.H. et al. SGLT2 inhibition modulates NLRP3 inflammasome activity via ketones and insulin in diabetes with cardiovascular disease. *Nat Commun.* 2020; 11(1): 2127.
<https://doi.org/10.1038/s41467-020-15983-6>. PMID: 32358544. PMCID: PMC7195385.
53. 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.
54. Alharthi J., Latchoumanin O., George J., Eslam M. Macrophages in metabolic associated fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2020; 26(16): 1861–78.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i16.1861>. PMID: 32390698. PMCID: PMC7201150.
55. Xu L., Nagata N., Nagashimada M. et al. SGLT2 inhibition by empagliflozin promotes fat utilization and browning and attenuates inflammation and insulin resistance by polarizing M2 macrophages in diet-induced obese mice. *EBioMedicine.* 2017; 20: 137–49.
<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.05.028>. PMID: 28579299. PMCID: PMC5478253.
56. Lee S.G., Lee S.J., Lee J.J. et al. Anti-Inflammatory effect for atherosclerosis progression by sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitor in a normoglycemic rabbit model. *Korean Circ J.* 2020; 50(5): 443–57.
<https://doi.org/10.4070/kcj.2019.0296>. PMID: 32153145. PMCID: PMC7098824.
57. Lee T.M., Chang N.C., Lin S.Z. Dapagliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, attenuated cardiac fibrosis by regulating the macrophage polarization via STAT3 signaling in infarcted rat hearts. *Free Radic Biol Med.* 2017; 104: 298–310.
<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.035>. PMID: 28132924.
58. Walczak-Nowicka Ł.J., Herbet M. Acetylcholinesterase inhibitors in the treatment of neurodegenerative diseases and the role of acetylcholinesterase in their pathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(17): 9290.
<https://doi.org/10.3390/ijms22179290>. PMID: 34502198. PMCID: PMC8430571.
59. Li W., Antuono P.G., Xie C. et al. Changes in regional cerebral blood flow and functional connectivity in the cholinergic pathway associated with cognitive performance in subjects with mild Alzheimer's disease after 12-week donepezil treatment. *Neuroimage.* 2012; 60(2): 1083–91.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.12.077>. PMID: 22245641. PMCID: PMC3324180.
60. Moss D.E., Perez R.G. Anti-neurodegenerative benefits of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: Nexus of cholinergic and nerve growth factor dysfunction. *Curr Alzheimer Res.* 2021; 18(13): 1010–22.
<https://doi.org/10.2174/1567205018666211215150547>. PMID: 34911424. PMCID: PMC8855657.
61. Meng F., Yin X., Ma X. et al. Assessment of the value of serum cholinesterase as a liver function test for cirrhotic patients. *Biomed Rep.* 2013; 1(2): 265–68.
<https://doi.org/10.3892/br.2013.60>. PMID: 24648933. PMCID: PMC3917072.
62. García-Ayllón M.S., Millán C., Serra-Basante C. et al. Readthrough acetylcholinesterase is increased in human liver cirrhosis. *PLoS One.* 2012; 7(9): e44598.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044598>. PMID: 23028565. PMCID: PMC3441564.
63. Kim D.G., Krenz A., Toussaint L.E. et al. Non-alcoholic fatty liver disease induces signs of Alzheimer's disease (AD) in wild-type mice and accelerates pathological signs of AD in an AD model. *J Neuroinflammation.* 2016; 13: 1.
<https://doi.org/10.1186/s12974-015-0467-5>. PMID: 26728181. PMCID: PMC4700622.
64. Rizvi S.M., Shakil S., Biswas D. et al. Invokana (Canagliflozin) as a dual inhibitor of acetylcholinesterase and sodium glucose co-transporter 2: advancement in Alzheimer's disease- diabetes type 2 linkage via an enzinformatics study. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2014; 13(3): 447–51.
<https://doi.org/10.2174/18715273113126660160>. PMID: 24059302.
65. Shaikh S., Rizvi S.M., Suhail T. et al. Prediction of anti-diabetic drugs as dual inhibitors against acetylcholinesterase and beta-secretase: A neuroinformatics study. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2016; 15(10): 1216–21.
<https://doi.org/10.2174/1871527315666161003125752>. PMID: 27697060.
66. Shakil S. Molecular interaction of anti-diabetic drugs with acetylcholinesterase and sodium glucose co-transporter 2. *J Cell Biochem.* 2017; 118(11): 3855–65.
<https://doi.org/10.1002/jcb.26036>. PMID: 28387957.
67. Клинические рекомендации. Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста. Общественная организация «Российское общество психиатров», общероссийская общественная организация «Российская ассоциация геронтологов

- и гериатров». Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. 2020. ID: 617. Доступ: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/617_1 [дата обращения – 17.06.2024]. [Clinical guidelines. Cognitive disorders in the elderly and senile. Russian Association of gerontologists and geriatricians, Russian Society of Psychiatrists. Rubricator of clinical guidelines of the Ministry of Healthcare of Russia. 2020. ID: 617. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/617_1 [date of access – 17.06.2024] [In Russ.]].
68. Darvesh S., Walsh R., Kumar R. et al. Inhibition of human cholinesterases by drugs used to treat Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2003; 17(2): 117–26.
<https://doi.org/10.1097/00002093-200304000-00011>. PMID: 12794390.
69. Arafa N.M.S., Ali E.H.A., Hassan M.K. Canagliflozin prevents scopolamine-induced memory impairment in rats: Comparison with galantamine hydrobromide action. *Chem Biol Interact.* 2017; 277: 195–203.
<https://doi.org/10.1016/j.cbi.2017.08.013>. PMID: 28837785.
70. Stanciu G.D., Ababei D.C., Solcan C. et al. Preclinical studies of canagliflozin, a sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, and donepezil combined therapy in Alzheimer's disease. *Pharmaceuticals (Basel).* 2023; 16(11): 1620.
<https://doi.org/10.3390/ph16111620>. PMID: 38004485. PMCID: PMC10674192.
71. Abd-Elsalam R.M., Rizk H.A., Masoud M.A. et al. Lactulose and donepezil ameliorate thioacetamide-induced hepatic encephalopathy in rats. *J Drug Res Egypt.* 2014; 35(1): 21–31.
72. Kappus M.R., Bajaj J.S. Covert hepatic encephalopathy: Not as minimal as you might think. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012; 10(11): 1208–19.
<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.05.026>. PMID: 22728384.
73. Basu P.P., Shah N.J., Aloysius M.M., Brown R.S. Randomized, placebo-controlled trial of transdermal rivastigmine for the treatment of encephalopathy in liver cirrhosis (TREC Trial). *Open Journal of Gastroenterology.* 2014; 4(6): 255–64.
<https://doi.org/10.4236/ojgas.2014.46038>.
74. Feng J., Qiu S., Zhou S. et al. mTOR: A potential new target in nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(16): 9196.
<https://doi.org/10.3390/ijms23169196>. PMID: 36012464. PMCID: PMC9409235.
75. Crino P.B. The mTOR signalling cascade: Paving new roads to cure neurological disease. *Nat Rev Neurol.* 2016; 12(7): 379–92.
<https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.81>. PMID: 27340022.
76. Abdelrahman R.S., El-Tanbouly G.S. Protocatechuic acid protects against thioacetamide-induced chronic liver injury and encephalopathy in mice via modulating mTOR, p53 and the IL-6/IL-17/IL-23 immunoinflammatory pathway. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2022; 440: 115931.
<https://doi.org/10.1016/j.taap.2022.115931>. PMID: 35202709.
77. Xu T., Liu J., Li X.R. et al. The mTOR/NF-κB pathway mediates neuroinflammation and synaptic plasticity in diabetic encephalopathy. *Mol Neurobiol.* 2021; 58(8): 3848–62.
<https://doi.org/10.1007/s12035-021-02390-1>. PMID: 33860440.
78. Weinstein A.A., de Avila L., Paik J. et al. Cognitive performance in individuals with non-alcoholic fatty liver disease and/or type 2 diabetes mellitus. *Psychosomatics.* 2018; 59(6): 567–74.
<https://doi.org/10.1016/j.psych.2018.06.001>. PMID: 30086995.
79. Wu K.C., Huang H.C., Chang T. et al. Effect of sirolimus on liver cirrhosis and hepatic encephalopathy of common bile duct-ligated rats. *Eur J Pharmacol.* 2018; 824: 133–39.
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.02.016>. PMID: 29444470.
80. Kwon M., Han J., Kim U.J. et al. Inhibition of mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling in the insular cortex alleviates neuropathic pain after peripheral nerve injury. *Front Mol Neurosci.* 2017; 10: 79.
<https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00079>. PMID: 28377693. PMCID: PMC5359287.
81. Ma Y., Zhang G., Kuang Z. et al. Empagliflozin activates sestrin2-mediated AMPK/mTOR pathway and ameliorates lipid accumulation in obesity-related nonalcoholic fatty liver disease. *Front Pharmacol.* 2022; 13: 944886.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2022.944886>. PMID: 36133815. PMCID: PMC9483033.
82. Zhou Y., Zhang Y., Botchway B.O.A. et al. Sestrin2 can alleviate endoplasmic reticulum stress to improve traumatic brain injury by activating AMPK/mTORC1 signaling pathway. *Metab Brain Dis.* 2024; 39(3): 439–52.
<https://doi.org/10.1007/s11011-023-01323-2>. PMID: 38047978.
83. Li Y., Zhang J., Zhou K. et al. Elevating sestrin2 attenuates endoplasmic reticulum stress and improves functional recovery through autophagy activation after spinal cord injury. *Cell Biol Toxicol.* 2021; 37(3): 401–19.
<https://doi.org/10.1007/s10565-020-09550-4>. PMID: 32740777.
84. Li Y., Wu J., Yu S. et al. Sestrin2 promotes angiogenesis to alleviate brain injury by activating Nrf2 through regulating the interaction between p62 and Keap1 following photothrombotic stroke in rats. *Brain Res.* 2020; 1745: 146948.
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2020.146948>. PMID: 32526292.
85. Yang Y., Ding H., Yang C. et al. Sestrin2 provides cerebral protection through activation of Nrf2 signaling in microglia following subarachnoid hemorrhage. *Front Immunol.* 2023; 14: 1089576.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1089576>. PMID: 36761756. PMCID: PMC9903076.
86. Chen S.D., Yang J.L., Hsieh Y.H. et al. Potential roles of sestrin2 in Alzheimer's disease: Antioxidation, autophagy promotion, and beyond. *Biomedicines.* 2021; 9(10): 1308.
<https://doi.org/10.3390/biomedicines9101308>. PMID: 34680426. PMCID: PMC8533411.
87. Kallenborn-Gerhardt W., Lu R., Syhr K.M. et al. Antioxidant activity of sestrin 2 controls neuropathic pain after peripheral nerve injury. *Antioxid Redox Signal.* 2013; 19(17): 2013–23.
<https://doi.org/10.1089/ars.2012.4958>. PMID: 23495831. PMCID: PMC3869453.
88. Takahara T., Amemiya Y., Sugiyama R. et al. Amino acid-dependent control of mTORC1 signaling: a variety of regulatory modes. *J Biomed Sci.* 2020; 27(1): 87.
<https://doi.org/10.1186/s12929-020-00679-2>. PMID: 32799865. PMCID: PMC7429791.
89. Ying Y., Jiang C., Zhang M. et al. Phloretin protects against cardiac damage and remodeling via restoring SIRT1 and anti-inflammatory effects in the streptozotocin-induced diabetic mouse model. *Aging (Albany NY).* 2019; 11(9): 2822–35.
<https://doi.org/10.18632/aging.101954>. PMID: 31076562. PMCID: PMC6535073.

90. Ghosh H.S., McBurney M., Robbins P.D. SIRT1 negatively regulates the mammalian target of rapamycin. *PLoS One*. 2010; 5(2): e9199. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009199>. PMID: 20169165. PMCID: PMC2821410.
91. 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.
92. Joosten L.A.B., Crişan T.O., Bjornstad P., Johnson R.J. Asymptomatic hyperuricaemia: a silent activator of the innate immune system. *Nat Rev Rheumatol*. 2020; 16(2): 75–86. <https://doi.org/10.1038/s41584-019-0334-3>. PMID: 31822862. PMCID: PMC7075706.
93. Suijk D.L.S., van Baar M.J.B., van Bommel E.J.M. et al. SGLT2 inhibition and uric acid excretion in patients with type 2 diabetes and normal kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022; 17(5): 663–71. <https://doi.org/10.2215/CJN.11480821>. PMID: 35322793. PMCID: PMC9269569.
94. Soria L.R., Brunetti-Pierri N. Ammonia and autophagy: An emerging relationship with implications for disorders with hyperammonemia. *J Inherit Metab Dis*. 2019; 42(6): 1097–1104. <https://doi.org/10.1002/jimd.12061>. PMID: 30671986.
95. Davuluri G., Krokowski D., Guan B.J. et al. Metabolic adaptation of skeletal muscle to hyperammonemia drives the beneficial effects of L-leucine in cirrhosis. *J Hepatol*. 2016; 65(5): 929–37. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.06.004>. PMID: 27318325. PMCID: PMC5069194.
96. Trendelenburg A.U., Meyer A., Rohner D. et al. Myostatin reduces Akt/TORC1/p70S6K signaling, inhibiting myoblast differentiation and myotube size. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2009; 296(6): C1258–C1270. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00105.2009>. PMID: 19357233.
97. Kang S.H., Yoon E.L. Sarcopenic obesity, the possible culprit for nonalcoholic fatty liver disease or fibrosis. *Gut Liver*. 2023; 17(1): 8–9. <https://doi.org/10.5009/gnl220543>. PMID: 36636885. PMCID: PMC9840918.
98. Ehinger Y., Zhang Z., Phamluong K. et al. Brain-specific inhibition of mTORC1 eliminates side effects resulting from mTORC1 blockade in the periphery and reduces alcohol intake in mice. *Nat Commun*. 2021; 12(1): 4407. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-24567-x>. PMID: 34315870. PMCID: PMC8316332.

Поступила/Received: 12.02.2024

Принята в печать/Accepted: 20.06.2024



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.okovity@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.okovity@pharminnotech.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>