

ИНГИБИТОРЫ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА СПОСОБНЫ ПОЛОЖИТЕЛЬНО ВЛИЯТЬ НА СОСТОЯНИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА

SODIUM-GLUCOSE COTRANSPORTER INHIBITORS CAN POSITIVE AFFECT THE STATE OF THE BRAIN

**О. Kolesnikov
А. Kolesnikova
Yu. Tarabrina**

Summary. Sodium-glucose co-transporter inhibitors can reduce the severity of adverse changes occurring in cerebral ischemia. Drugs of this group attenuated cognitive impairment arising from diabetes mellitus. The neuroprotective effect of sodium-glucose transporter inhibitors has been demonstrated in models of Alzheimer's and Parkinson's diseases. Canagliflozin improved memory status with scopolamine administration. Possible mechanisms of neuroprotective effects are discussed.

Keywords: sodium-glucose cotransporter, inhibitor, brain, ischemia, cognitive impairment.

Колесников Олег Леонидович

*Д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский
государственный медицинский университет»
Минздрава России (г. Челябинск)
kaf-biol@mail.ru*

Колесникова Алла Алексеевна

*К.м.н., доцент, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский
государственный медицинский университет»
Минздрава России (г. Челябинск)
olekol@mail.ru*

Тарабрина Юлия Олеговна

*К.м.н., доцент, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский
государственный медицинский университет»
Минздрава России (г. Челябинск)
julikol@mail.ru*

Аннотация. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера способны снижать выраженность неблагоприятных изменений, возникающих при ишемии головного мозга. Препараты этой группы ослабляли когнитивные нарушения, возникающие при сахарном диабете. Нейропротекторное действие ингибиторов натрий-глюкозного транспортера продемонстрировано на моделях болезней Альцгеймера и Паркинсона. Канаглифлозин улучшал состояние памяти при введении скополамина. Обсуждены возможные механизмы нейропротективных эффектов.

Ключевые слова: натрий-глюкозный котранспортер, ингибитор, головной мозг, ишемия, когнитивные нарушения.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (ИНГК2) были разработаны для лечения сахарного диабета (СД) и сегодня широко применяются в медицинской практике [1]. В процессе клинических исследований было обнаружено, что ИНГК2 кроме сахароснижающего действия обладают также кардиопротекторными и ренопротекторными свойствами. Использование этих препаратов замедляет скорость прогрессирования сердечной недостаточности (СН), снижает количество госпитализаций по поводу СН, сокращает смертность, связанную с сердечно-сосудистой патологией, благоприятно влияет на пациентов с поражением почек [2, 3, 4, 5].

Совет экспертов, проходивший в Москве в 2019 году, констатировал, что можно рассматривать дапаглифлозин (относящийся к ИНГК2) как дополнение к общепри-

нятой терапии хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка. Это позволит улучшить прогноз выживаемости пациентов. При этом подана заявка на регистрацию нового показания для применения дапаглифлозина [6].

Настоящая статья посвящена новой, слабо изученной способности ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера — влиянию на состояние и функционирование головного мозга.

Головной мозг для нормального функционирования расходует большое количество энергии. Энергия в основном обеспечивается за счет метаболизма глюкозы. Поэтому мозг нуждается в постоянном поступлении глюкозы [7, 8]. По данным Mink J.W. и соавт. (1981) мозг потребляет около 20% всей полученной с пищей глю-

козы [9]. Указанное обстоятельство требует высокой активности переносчиков глюкозы. В головном мозге функционируют транспортеры глюкозы (GLUTs), натрий-глюкозные котранспортеры (SGLTs) и SWEETs [10]. Экспрессия натрий-глюкозных котранспортеров (НГК) 1 и 2 обнаружена в нейронах различных отделов мозга, а также в эндотелии капилляров мозга [7, 11, 12].

Сначала остановимся на данных о последствиях церебральной ишемии. В работе Yamazaki Y. и соавт. (2012) использовали мышей линии ddY, которых подвергали 2-часовой окклюзии средней мозговой артерии [13]. Было показано наличие постишемической гипергликемии. При этом внутрибрюшинное введение флоризина (ИНГК 1 и 2) выражено, статистически значимо и дозозависимо подавляло повышение глюкозы и ишемическое повреждение нейронов. Если же флоризин вводили внутрь желудочков мозга, то отмечали только достоверное уменьшение неблагоприятных изменений в нейронах без снижения уровня глюкозы [13]. В дальнейшем исследователи после окклюзии артерий в желудочки мозга вводили глюкозу, что приводило к заметному отягощению отрицательных последствий ишемии. Если же параллельно использовали глюкозу и флоризин, отягощения последствий ишемии не наблюдалось [13].

Narada S. и соавт. (2013) использовали модель 30-минутной двусторонней окклюзии сонной артерии у мышей [14]. На третий день после окклюзии мышам вводили флоризин (одной группе интраперитонеально, второй группе — в желудочки мозга). Использование флоризина значительно и достоверно подавляло выраженность ишемического повреждения нейронов. Также проводили анализ походки экспериментальных животных. Было обнаружено, что только внутрижелудочковое введение флоризина подавляло спастичность у мышей [14].

В одной из работ изучали культуру первичных кортикальных нейронов, полученных от плодов мышей ddY. Инкубация клеток в присутствии глюкозы в высокой концентрации индуцировала увеличение концентрации Na^+ в цитоплазме. Это явление было подавлено ингибитором НГК 1 и 2 флоризином. Специфичный для НГК приток Na^+ в цитоплазму клетки был индуцирован с помощью обработки культуры α -метил-D-глюкопиранозидом. В результате значительно снизилась выживаемость нейронов и увеличилась гибель клеток, вызванная перекисью водорода. Флоризин достоверно ослаблял эти эффекты [15]. Ученые предположили, что интенсивное поступление Na^+ в цитоплазму нейронов с помощью НГК может усугубить развитие ишемического повреждения нейронов головного мозга [15].

В условиях ишемии/реперфузии эмпаглифлозин ограничивал объем инфаркта [16]. Wiciński M. и соавт. (2020) вызывали у крыс ишемию мозга путем окклюзии сонных артерий. Эмпаглифлозин ослаблял неврологические дефекты у животных. При изучении механизмов этого позитивного эффекта исследователи обнаружили, что ИНГК2 вызывал рост уровня индуцированного гипоксией фактора 1 α (HIF-1 α) и повышенную экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста A (VEGF-A) [17]. Известно, что HIF-1 α обеспечивает восстановление кислородного гомеостаза путем активации гликолиза, эритропоэза и ангиогенеза [18]. При повышении уровня HIF-1 α также достоверно снижалась экспрессия рецепторов провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ФНО- α [19]. Не меньшее значение в борьбе с последствиями ишемии имеет и VEGF-A. Сосудистые эндотелиальные факторы роста известны как важные регуляторы ангиогенеза и нейрогенеза [20]. Также можно упомянуть тот факт, что у грызунов вида *Heteroscephalus glaber* обнаружена очень высокая врожденная толерантность к гипоксии. Исследователи полагают, что этот интересный феномен, вероятно, связан с очень высокой экспрессией VEGF-A [21].

Вторая часть статьи посвящена данным о влиянии ИНГК на когнитивные функции. В нейронах головного мозга и клетках глии была обнаружена экспрессия и активность инсулиновых рецепторов. При этом нарушение сигнальной цепи инсулина в головном мозге связано с аномальной функцией нейронов [22]. Резистентность головного мозга к инсулину играет значительную роль в формировании когнитивных дисфункций, в том числе при сахарном диабете 2 типа (СД2) [23, 24]. Инсулинорезистентность головного мозга сопровождается нарушением нейропластичности, активацией воспалительных процессов, дисфункцией митохондрий, уменьшением выраженности дендритных шипов и снижением уровня полученного из мозга нейротрофического фактора (brain derived neurotrophic factor — BDNF) [25, 26, 27].

Пациенты с СД2 имеют высокий риск развития когнитивных нарушений, которые могут варьировать от небольших сдвигов до преддеменции и собственно деменции. Есть предположения, что данный факт связан с комплексом факторов: инсулинорезистентность, нарушение обмена глюкозы, митохондриальная дисфункция, нейровоспаление и сосудистая патология [28, 29]. При наличии сахарного диабета риск развития когнитивных нарушений и деменции в 1.5–2.5 раза выше, чем у людей без диабета [30, 31].

Sa-Nguanmoо P. и соавт. (2017) содержали крыс на диете с высоким содержанием жира. У экспериментальных животных развилась резистентность к инсу-

лину с ожирением и снижение когнитивных функций. Дапаглифлозин улучшал периферическую чувствительность к инсулину, функции митохондрий головного мозга, снижал апоптоз и предотвращал снижение когнитивных функций. Кроме того, ИНГК2 улучшал синаптическую пластичность гиппокампа [32].

В исследовании Lin B. и соавт. (2014) изучали мышей линии db/db, которые являются моделью СД2, одна из групп животных получала эмпаглифлозин. Контролем были мыши линии db/m (без СД). Для оценки когнитивных способностей применяли водный лабиринт Морриса. Латентность спасения на скрытой платформе была достоверно больше у мышей db/db, чем у мышей db/m. При отсутствии скрытой платформы количество пересечений места её типичного расположения у мышей с СД2 было почти в 2.5 раза меньше, чем у здоровых животных. Сделан вывод, что при наличии СД2 происходит значительное ухудшение обучения и памяти. При использовании эмпаглифлозина задержка в обнаружении скрытой платформы статистически значимо сокращалась. Эмпаглифлозин также восстанавливал число пересечений места расположения платформы практически до контрольного уровня. Различия с мышами, не получавшими ИНГК2, были статистически достоверны. Приведенные факты свидетельствуют о коррекции нарушения когнитивных способностей у животных с СД2 [33].

Кроме того, было показано, что при использовании эмпаглифлозина в головном мозге статистически значимо уменьшался уровень супероксида и 8-гидрокси-дезоксигуанозина, который является маркером повреждения ДНК. При этом лечение эмпаглифлозином статистически значимо более чем в 1.5 раза повышало содержание BDNF в головном мозге [33]. BDNF важен не только для развития нервной системы, он также способствует поддержанию гомеостаза в мозге взрослого человека. BDNF необходим для выживания как развивающихся, так и взрослых нейронов [34]. У мышей с частичным нокаутом BDNF наблюдается нарушение выживаемости и функции нейронов стриатума [35]. А снижение уровня церебрального BDNF связано с когнитивными нарушениями [36]. Высказано предположение, что увеличение содержания BDNF, а также ослабление окислительного стресса, по-видимому, обеспечивают предотвращение когнитивных нарушений при СД2 с помощью эмпаглифлозина [33].

Позитивное действие ИНГК было зафиксировано не только в отношении функций мозга при СД2. При изучении мышей, у которых индуцировали болезнь Альцгеймера, зафиксировали нарушение когнитивных способностей, наличие оксидативного стресса, повышенную активность ацетилхолинэстеразы (АХЭ). Так-

же обнаружили выраженную инфильтрацию тканей нейтрофилами. При введении флоризина (ингибитора НГК1 и НГК2) когнитивные нарушения, биохимические сдвиги и гистопатологические изменения значительно смягчались [37].

Hierro-Bujalance C. и соавт. (2020) изучали три линии мышей: db/db (модель СД2), APP/PS1 (модель болезни Альцгеймера — БА) и APP/PS1xdb/db (модель одновременно БА и СД2). Для оценки когнитивных способностей применяли водный лабиринт Морриса. Время обнаружения скрытой платформы возрастало у мышей с БА, СД2 и сочетанием БА+СД2, что указывало на наличие когнитивных нарушений. Лечение эмпаглифлозином достоверно сокращало этот показатель. При удалении платформы время нахождения мышей в квадранте, который ранее содержал скрытую платформу, уменьшалось во всех исследуемых группах (БА, СД2 и БА+СД2). Этот факт свидетельствовал об ухудшении памяти. Применение эмпаглифлозина восстанавливало память у мышей с СД2 и сочетанием БА+СД2. Кроме того, у животных с БА, СД2 и сочетанием этих патологий статистически достоверно снижалась плотность нейронов в коре головного мозга. Эмпаглифлозин достоверно увеличивал плотность нейронов во всех исследуемых группах [38]. АХЭ является одной из мишеней при лечении БА. При изучении энергии связи препарат — АХЭ и оценке взаимодействия препаратов с аминокислотами было показано, что такие ИНГК2 как канаглифлозин, дапаглифлозин и сотаглифлозин способны связываться с АХЭ и могут быть использованы как ингибиторы этого фермента [39, 40, 41].

В работе Arab H.H. и соавт. (2021) у крыс индуцировали формирование болезни Паркинсона с помощью ротенона, часть животных получала в дапаглифлозин течение 3 недель. ИНГК2 ослаблял двигательную дисфункцию и улучшал координацию движений в тестах «открытое поле» и «вращающийся стержень». Также обнаружено уменьшение гистопатологических изменений мозга и увеличение уровня дофамина. Одновременно ИНГК2 заметно снижал окислительный стресс нейронов за счет подавления липопероксидации. Дапаглифлозин подавлял нейровоспаление, снижая уровень фактора некроза опухоли α [42].

При использовании скополамина у крыс обнаружили наличие когнитивной дисфункции и нарушение памяти. При использовании канаглифлозина значительно улучшились показатели, демонстрируемые животными в крестообразном лабиринте и водном лабиринте. Также при использовании ИНГК2 значительно снизилась активность АХЭ и возросли уровни моноаминов. Сделан вывод, что канаглифлозин может улучшить состояние памяти, поврежденной скополамином [43].

ЛИТЕРАТУРА

1. Padhi S. Type II diabetes mellitus: a review on recent drug based therapeutics / S. Padhi, A.K. Nayak, A. Behera // *Biomed. Pharmacother.* — 2020. — Vol. 131. — Article ID: 110708. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110708.
2. Johansen M.E. The cardiovascular outcomes, heart failure and kidney disease trials tell that the time to use Sodium Glucose Cotransporter 2 inhibitors is now / M.E. Johansen, C. Argyropoulos // *Clin. Cardiol.* — 2020. — Vol. 43. — P. 1376–1387. DOI: 10.1002/clc.23508.
3. Vasquez-Rios G. SGLT2 Inhibitors: Emerging Roles in the Protection Against Cardiovascular and Kidney Disease Among Diabetic Patients / G. Vasquez-Rios, G.N. Nadkarni // *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis.* — 2020. — Vol. 13. — P. 281–296. DOI: 10.2147/IJNRD.S268811.
4. Cheng J.W.M. Focused Updates: SGLT2 Inhibitors in Patients With Heart Failure and/or Chronic Kidney Disease / J.W.M. Cheng, V. Colucci, J.S. Kalus, S.A. Spinler // *Ann. Pharmacother.* — 2021. — Vol. 55, N2. — P. 252–260. DOI: 10.1177/1060028020934001.
5. O'Meara E. When and How to Use Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction or Chronic Kidney Disease / E. O'Meara, S. Verma // *Can. J. Cardiol.* — 2021. — Vol. 37, N4. — P. 669–673. DOI: 10.1016/j.cjca.2021.01.005.
6. Терещенко С.Н. Целесообразность назначения дапаглифлозина для профилактики неблагоприятных исходов хронической сердечной недостаточности у пациентов со сниженной фракцией выброса. Резолюция совета экспертов / С.Н. Терещенко, М.В. Шестакова, Ф.Т. Агеев [и др.] // *Российский кардиологический журнал.* — 2020. — Том 25, № 5. — С. 114–120. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3919.
7. Koepsell H. Glucose transporters in brain in health and disease / H. Koepsell // *Pflugers Arch.* — 2020. — Vol. 472, N9. — P. 1299–1343. DOI: 10.1007/s00424-020-02441-x.
8. Siesjö B.K. Brain energy metabolism and catecholaminergic activity in hypoxia, hypercapnia and ischemia / B.K. Siesjö // *J. Neural. Transm. Suppl.* — 1978. — Vol. 14. — P. 17–22.
9. Mink J.W. Ratio of central nervous system to body metabolism in vertebrates: its constancy and functional basis / J.W. Mink, R.J. Blumenschine, D.B. Adams // *Am. J. Physiol.* — 1981. — Vol. 241, N3. — P. R203-R212. DOI: 10.1152/ajpregu.1981.241.3.R203.
10. Chen Li-Q. Transport of sugars / Li-Q. Chen, L.S. Cheung, L. Feng [et al.] // *Annu. Rev. Biochem.* — 2015. — Vol. 84. — P. 865–894. DOI: 10.1146/annurev-biochem-060614-033904.
11. Enerson B.E. The rat blood-brain barrier transcriptome / B.E. Enerson, L.R. Drewes // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* — 2006. — Vol. 26, N7. — P. 959–973. DOI: 10.1038/sj.jcbfm.9600249.
12. Chen J. Quantitative PCR tissue expression profiling of the human SGLT2 gene and related family members / J. Chen, S. Williams, S. Ho [et al.] // *Diabetes Ther.* — 2010. — Vol. 1, N2. — P. 57–92. DOI: 10.1007/s13300-010-0006-4.
13. Yamazaki Y. Post-ischemic hyperglycemia exacerbates the development of cerebral ischemic neuronal damage through the cerebral sodium-glucose transporter / Y. Yamazaki, S. Harada, S. Tokuyama // *Brain Res.* — 2012. — Vol. 1489. — P. 113–120. DOI: 10.1016/j.brainres.2012.10.020.
14. Harada S. Neuroprotective effect through the cerebral sodium-glucose transporter on the development of ischemic damage in global ischemia / S. Harada, Y. Yamazaki, H. Nishioka, S. Tokuyama // *Brain Res.* — 2013. — Vol. 6. — P. 1541. — P. 61–68. DOI: 10.1016/j.brainres.2013.09.041.
15. Yamazaki Y. Sodium transport through the cerebral sodium-glucose transporter exacerbates neuron damage during cerebral ischaemia / Y. Yamazaki, S. Harada, T. Wada [et al.] // *J. Pharm. Pharmacol.* — 2016. — Vol. 68, N7. — P. 922–931. DOI: 10.1111/jphp.12571.
16. Abdel-Latif R.G. Empagliflozin alleviates neuronal apoptosis induced by cerebral ischemia/reperfusion injury through HIF-1 α /VEGF signaling pathway / R.G. Abdel-Latif, R.A. Rifaai, E.F. Amin // *Arch. Pharm. Res.* — 2020. — Vol. 43, N5. — P. 514–525. DOI: 10.1007/s12272-020-01237-y.
17. Wiciński M. Perspective of SGLT2 Inhibition in Treatment of Conditions Connected to Neuronal Loss: Focus on Alzheimer's Disease and Ischemia-Related Brain Injury / M. Wiciński, E. Wódkiewicz, K. Górski [et al.] // *Pharmaceuticals (Basel).* — 2020. — Vol. 13, N11. — Article ID: 379. DOI: 10.3390/ph13110379.
18. Carmeliet P. Role of HIF-1 α in hypoxia-mediated apoptosis, cell proliferation and tumour angiogenesis / P. Carmeliet, Y. Dor, J.M. Herbert [et al.] // *Nature.* — 1998. — Vol. 394, N6692. — P. 485–490. DOI: 10.1038/28867.
19. Xing J. HIF-1 α Activation Attenuates IL-6 and TNF- α Pathways in Hippocampus of Rats Following Transient Global Ischemia / J. Xing, J. Lu // *Cell Physiol. Biochem.* — 2016. — Vol. 39, N2. — P. 511–520. DOI: 10.1159/000445643.
20. Thau-Zuchman O. Vascular endothelial growth factor increases neurogenesis after traumatic brain injury / O. Thau-Zuchman, E. Shohami, A.G. Alexandrovich, R.R. Leker // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* — 2010. — Vol. 30, N5. — P. 1008–1016. DOI: 10.1038/jcbfm.2009.271.
21. Larson J. No oxygen? No problem! Intrinsic brain tolerance to hypoxia in vertebrates / J. Larson, K.L. Drew, L.P. Folkow [et al.] // *J. Exp. Biol.* — 2014. — Vol. 217, Pt. 7. — P. 1024–1039. DOI: 10.1242/jeb.085381.
22. Kleinridders A. Insulin action in brain regulates systemic metabolism and brain function / H.A. Ferris, W. Cai, C.R. Kahn // *Diabetes.* — 2014. — Vol. 63, N7. — P. 2232–2243. DOI: 10.2337/db14-0568.
23. Kullmann S. Brain Insulin Resistance at the Crossroads of Metabolic and Cognitive Disorders in Humans / S. Kullmann, M. Heni, M. Hallschmid [et al.] // *Physiol. Rev.* — 2016. — Vol. 96, N4. — P. 1169–1209. DOI: 10.1152/physrev.00032.2015.
24. Kim H.-G. Cognitive dysfunctions in individuals with diabetes mellitus / H.-G. Kim // *Yeungnam. Univ. J. Med.* — 2019. — Vol. 36, N3. — P. 183–191. DOI: 10.12701/yujm.2019.00255.
25. Chen Q. Repurposing of Anti-Diabetic Agents as a New Opportunity to Alleviate Cognitive Impairment in Neurodegenerative and Neuropsychiatric Disorders / Q. Chen, T. Cao, N. Li [et al.] // *Front. Pharmacol.* — 2021. — Vol. 12. — Article ID: 667874. DOI: 10.3389/fphar.2021.667874.
26. Biessels G.J. Hippocampal insulin resistance and cognitive dysfunction / G.J. Biessels, L.P. Reagan // *Nat. Rev. Neurosci.* — 2015. — Vol. 16, N11. — P. 660–671. DOI: 10.1038/nrn4019.

27. Park H.-S. Exercise Alleviates Cognitive Functions by Enhancing Hippocampal Insulin Signaling and Neuroplasticity in High-Fat Diet-Induced Obesity / H.-S. Park, S.-S. Park, C.-J. Kim. [et al.] // *Nutrients*. — 2019. — Vol. 11, N7. — Article ID: 1603. DOI: 10.3390/nu11071603.
28. Biessels G.J. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications / G.J. Biessels, F. Despa // *Nat. Rev. Endocrinol.* — 2018. — Vol. 14, N10. — P. 591–604. DOI: 10.1038/s41574-018-0048-7.
29. Papazafropoulou A.K. Diabetes and dementia — the two faces of Janus / A.K. Papazafropoulou, C. Koros, A. Melidonis, S. Antonopoulos // *Arch. Med. Sci. Atheroscler. Dis.* — 2020. — Vol. 5. — P. e186–e197. DOI: 10.5114/amsad.2020.97433.
30. Cukierman T. Cognitive decline and dementia in diabetes — systematic overview of prospective observational studies / T. Cukierman, H.C. Gerstein, J.D. Williamson // *Diabetologia*. — 2005. — Vol. 48, N12. — P. 2460–2469. DOI: 10.1007/s00125-005-0023-4.
31. Salas I.H. Diabetes and Alzheimer's Disease: A Link not as Simple as it Seems / I.H. Salas, B. De Strooper // *Neurochem. Res.* — 2019. — Vol. 44, N6. — P. 1271–1278. DOI: 10.1007/s11064-018-2690-9.
32. Sa-Nguanmoo P. SGLT2-inhibitor and DPP-4 inhibitor improve brain function via attenuating mitochondrial dysfunction, insulin resistance, inflammation, and apoptosis in HFD-induced obese rats / P. Sa-Nguanmoo, P. Tanajak, S. Kerdphoo [et al.] // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* — 2017. — Vol. 333. — P. 43–50. DOI: 10.1016/j.taap.2017.08.005.
33. Lin B. Glycemic control with empagliflozin, a novel selective SGLT2 inhibitor, ameliorates cardiovascular injury and cognitive dysfunction in obese and type 2 diabetic mice / B. Lin, N. Koibuchi, Y. Hasegawa [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* — 2014. — Vol. 13. — Article ID: 148. DOI: 10.1186/s12933-014-0148-1.
34. Acheson A. A BDNF autocrine loop in adult sensory neurons prevents cell death / A. Acheson, J.C. Conover, J.P. Fandl [et al.] // *Nature*. — 1995. — Vol. 374, N6521. — P. 450–453. DOI: 10.1038/374450a0.
35. Rauskolb S. Global deprivation of brain-derived neurotrophic factor in the CNS reveals an area-specific requirement for dendritic growth / S. Rauskolb, M. Zagrebelsky, A. Dreznjak [et al.] // *J. Neurosci.* — 2010. — Vol. 30, N5. — P. 1739–1749. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5100-09.2010.
36. Navaratna D. Decreased cerebrovascular brain-derived neurotrophic factor-mediated neuroprotection in the diabetic brain / D. Navaratna, S.-Z. Guo, K. Hayakawa [et al.] // *Diabetes*. — 2011. — Vol. 60, N6. — P. 1789–1796. DOI: 10.2337/db10-1371.
37. Rani R. Pharmacological investigations on efficacy of Phlorizin a sodium-glucose co-transporter (SGLT) inhibitor in mouse model of intracerebroventricular streptozotocin induced dementia of AD type / R. Rani, A. Kumar, A.S. Jaggi, N. Singh // *J. Basic. Clin. Physiol. Pharmacol.* — 2021. — DOI: 10.1515/jbcpp-2020-0330.
38. Hierro-Bujalance C. Empagliflozin reduces vascular damage and cognitive impairment in a mixed murine model of Alzheimer's disease and type 2 diabetes / C. Hierro-Bujalance, C. Infante-Garcia, A. Del Marco [et al.] // *Alzheimers Res. Ther.* — 2020. — Vol. 12, N1. — Article ID: 40. DOI: 10.1186/s13195-020-00607-4.
39. Rizvi S.M.D. 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 zoinformatics study / S.M.D. Rizvi, S. Shakil, D. Biswas [et al.] // *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*. — 2014. — Vol. 13, N3. — P. 447–451. DOI: 10.2174/18715273113126660160.
40. Shaikh S. Forxiga (dapagliflozin): Plausible role in the treatment of diabetes-associated neurological disorders / S. Shaikh, S.M.D. Rizvi, S. Shakil [et al.] // *Biotechnol. Appl. Biochem.* — 2016. — Vol. 63, N1. — P. 145–150. DOI: 10.1002/bab.1319.
41. Shakil S. Molecular Interaction of Anti-Diabetic Drugs With Acetylcholinesterase and Sodium Glucose Co-Transporter 2 / S. Shakil // *J. Cell Biochem.* — 2017. — Vol. 118, N11. — P. 3855–3865. DOI: 10.1002/jcb.26036.
42. Arab H.H. Targeting ROS-Dependent AKT/GSK-3 β /NF- κ B and DJ-1/Nrf2 Pathways by Dapagliflozin Attenuates Neuronal Injury and Motor Dysfunction in Rotenone-Induced Parkinson's Disease Rat Model / H.H. Arab, M.M. Safar, N.N. Shahin // *ACS Chem. Neurosci.* — 2021. — Vol. 12, N4. — P. 689–703. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00722.
43. Arafa N.M.S. Canagliflozin prevents scopolamine-induced memory impairment in rats: Comparison with galantamine hydrobromide action / N.M.S. Arafa, E.H.A. Ali, M.K. Hassan // *Chem. Biol. Interact.* — 2017. — Vol. 277. — P. 195–203. DOI: 10.1016/j.cbi.2017.08.013.

© Колесников Олег Леонидович (kaf-biol@mail.ru),

Колесникова Алла Алексеевна (olekol@mail.ru), Тарабрина Юлия Олеговна (julikol@mail.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»