

В. В. Цивунін, С. Ю. Штриголь, М. В. Настека, Є. О. Нехороша

**Порівняльні психотропні та знеболювальні властивості інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (SGLT2) дапагліфлозину й емпагліфлозину***Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

*Ключові слова: інгібітори SGLT2, тривожність, депресивна поведінка, когнітивні функції, фізична витривалість, соматичний і вісцеральний біль*

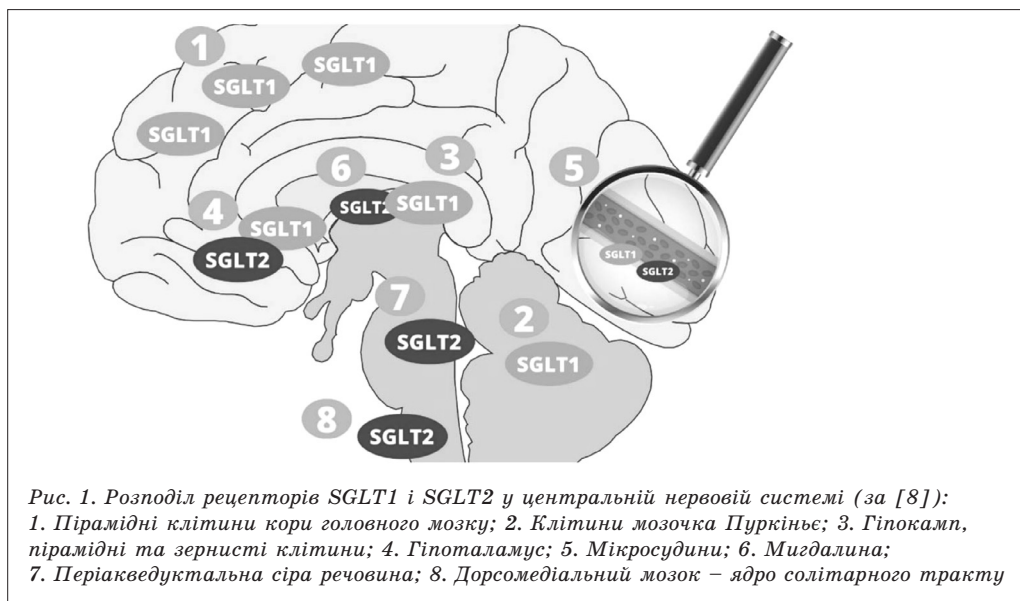
Цукровий діабет (ЦД), особливо ЦД 2 типу – одне з найрозповсюдженіших хронічних захворювань. Глобальна поширеність ЦД за 2019 рік склала 9,3 % (в Україні за 2017 рік – 3,0 %) [1]. Смертність від ЦД посідає 9 місце серед усіх захворювань у світі [2]. Хронічна гіперглікемія та пов'язані з нею метаболічні порушення ушкоджують багато систем. Поряд зі серцево-судинною системою (ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, серцева недостатність) та нирками (діабетична нефропатія) за ЦД часто вражається нервова система (полінейропатії, когнітивні порушення, афективні розлади, синдром хронічної втоми тощо) [3].

З-поміж значної кількості препаратів для лікування ЦД 2 типу привертають особливу увагу інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (Sodium-glucose Cotransporter-2 – SGLT2), або гліфлозини. В Україні зареєстровано 2 представники цієї групи – дапагліфлозин та емпагліфлозин. Механізм антигіперглікемічної дії інгібіторів SGLT2 полягає в зменшенні реабсорбції глюкози та збільшенні глюкозурії за рахунок блокування SGLT2 у проксимальних звивистих каналцях нирок [4].

Натрій-глюкозні котранспортери належать до родини транспортерів SLC5, що налічує 12 представників, серед яких SGLT1–6 [5]. З-поміж них саме SGLT2 є важливою мішенню фармакологічного впливу, а інгібітори SGLT2 набувають дедалі більшого значення в лікуванні ЦД. Цим препаратам притаманні плейотропні ефекти, з яких найдослідженішими є кардіоренальні. Завдяки численним механізмам, розгляд яких виходить за межі цього дослідження, інгібітори SGLT2 сприяють захисту серцево-судинної системи, знижують ризик госпіталізації з приводу серцевої недостатності та затримують розвиток захворювань нирок [6, 7].

Інгібітори SGLT2 ліпофільні та здатні проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр [8]. SGLT2, як і споріднений котранспортер SGLT1, експресується в центральній нервовій системі (ЦНС) (рис. 1). Зокрема, SGLT1 виявлено в корі головного мозку (пірамідні клітини), гіпокампі (пірамідні клітини), мозочку (клітини Пуркін'є), вентромедіальному гіпоталамусі (гліальні клітини), SGLT2 – від переднього мозку до стовбурових структур, а саме в гіпоталамусі, мигдалевидному тілі, періакведуктальній сірій речовині та ядрі солітарного тракту [8–10].

Гліфлозини не повністю селективні щодо SGLT2 і мають спорідненість до SGLT1, що відповідає за транспорт



іонів  $\text{Na}^+$  та глюкози в шлунково-кишковому тракті, а в головному мозку пов'язаний зі захистом від ішемічно-реперфузійного ураження. Емпагліфлозин має вищу селективність щодо SGLT2 порівняно з дапагліфлозином [11]. Інгібітори SGLT2 виявляють протизапальну й антиатеросклеротичну дію, включаючи зниження прозапальних цитокінів, поляризацію макрофагів M2, інгібування запальних факторів JAK2/STAT1 і NLRP3, а також регресію сІМТ. Вони пом'якшують окиснювальний стрес, покращують функцію ендотелію, чинять нейропротекторну дію [8]. Регулюючи трансмембранні потоки іонів  $\text{Na}^+$  та глюкози, SGLT2 бере участь у регуляції збудливості мембран, енергетичного метаболізму [12]. SGLT2 мозку пов'язаний з регуляцією артеріального тиску (периакведуктальна сіра речовина), при цьому ядро солітарного шляху ініціює бульбарні рефлекси та передає сигнали в області, що пов'язані з вегетативним контролем [13]. Отже, інгібітори SGLT2, імовірно, можуть впливати на емоційний стан (центральне ядро мигдалини), нейроендо-

кринну регуляцію, циркадіанну регуляцію артеріального тиску (гіпоталамус), координацію вегетативної нервової системи, контроль болю. Проте про центральні ефекти цих препаратів відомо мало. Є дані про поліпшення когнітивних функцій, у тому числі при ЦД [8]. У дапагліфлозину в дуже високих дозах 75 і 150 мг/кг виявлено антиконвульсивні властивості на моделі PTZ-індукованих судом у щурів [14] – зменшення числа спайкових хвиль на електроенцефалограмі та збільшення часу до першого міоклонічного ривка. Автори пояснюють протисудомний ефект зниженням доступності глюкози та зменшенням транспорту іонів  $\text{Na}^+$  крізь мембрани нейронів, що може стабілізувати їх. У низькій дозі 1 мг/кг дапагліфлозин виявив протипаркінсонічний ефект [15].

Систематичні порівняльні дослідження нейротропних ефектів різних інгібіторів SGLT2 відсутні.

*Мета дослідження* – оцінити вплив дапагліфлозину та емпагліфлозину на емоційно-стресову реакцію інтактних тварин у тесті відкритого поля, на тривожність, депресивну поведінку, пам'ять, фізичну

витривалість, а також на біль різного походження.

**Матеріали та методи.** Скринінгові експерименти виконано навесні 2021 року в Навчально-науковому інституті прикладної фармації Національного фармацевтичного університету з дотриманням біоетичних принципів відповідно до Директиви 2010/63/EU Європейського Парламенту та Ради ЄС «Про охорону тварин, які використовуються з науковою метою» [16]. Використано білих безпородних мишей-самців масою 20–25 г ( $n = 21$ ), яких утримували за стандартних умов з вільним доступом до води та їжі при вологості 60–65 %, температурі +20–22 °С, співвідношенні світлого та темного періоду доби 12/12 год.

На початку досліджу тварин випадковим чином розподілили на 3 експериментальні групи: 1) група контролю ( $n = 7$ ); 2) група дапагліфлозину ( $n = 7$ ); 3) група емпагліфлозину ( $n = 7$ ). Дапагліфлозин (Форксіга, Astra Zeneca, Велика Британія) та емпагліфлозин (Джардінс, Boehringer Ingelheim Pharma, Німеччина) у вигляді стабілізованих твіном-80 водних суспензій таблеток вводили внутрішньошлунково (в/ш) у дозах відповідно 50 мг/кг і 20 мг/кг в об'ємі 0,1 мл на 10 г маси тіла за 30 хв до початку експериментів. Щодо дапагліфлозину орієнтувались на дані [14], проте з урахуванням надзвичайно високих доз у цитованому дослідженні (75 мг/кг і 150 мг/кг) вважали за доцільне зменшити їх у 1,5–3,0 разу до 50 мг/кг. Обрано дозу емпагліфлозину 20 мг/кг, який у щурів з моделлю церебральної ішемії/реперфузії чинить позитивний ефект у зіставлюваній дозі 10 мг/кг [17]. Контрольні миші отримували в/ш еквівалентний об'єм води. Використано низку стандартних тестів, кожен з яких виконували в окремий день.

У тесті «Відкрите поле» [18], який дозволяє оцінити поведінку тварин у незнайомих стресових умовах, оцінювали локомоторну активність (кількість перетнутих за 3 хв квадратів), орієнтовно-дослідницькі реакції (обстеження отворів і вертикальні стійки), емоційні реакції та їхній вегетативний супровід (кількість актів грумінгу, фекальних болюсів, уринацій).

У тесті «Піднесений хрестоподібний лабіринт» [18] досліджували тривожність, визначаючи латентний період входу в затемнений рукав, час перебування тварин в освітлених (маркер анксиолітичної дії) і затемнених рукавах (маркер тривожності), кількість переходів.

У тесті «Підвішування мишей за хвіст» мишей атравматично фіксували за хвіст тканинним пластиром до штативу з відстанню від голови тварини до столу 50 см, протягом 5 хв реєстрували час активних рухів і пасивного зависання (імобільності) – маркера депресивної поведінки [19].

У тесті «Умовна реакція пасивного уникання» оцінювали вплив препаратів на пам'ять [18]. Після введення інгібіторів SGLT2 мишей поміщали в добре освітлену стартову камеру хвостом до входу в темний відсік. Реєстрували латентний час входу в темну камеру, де тварина отримувала електробольове подразнення струмом силою 0,5 мА. Через 24 год повторно визначали латентний час. Мишей, що протягом 3 хв не увійшли в темну камеру, вважали навченими (латентний час при цьому приймався за 180 с).

У тесті «Плавання з навантаженням» 10 % маси тіла, що відповідає анаеробному рівню навантаження [20], з'ясовували фізичну витривалість. Заздалегідь наповнювали басейн водогінною водою для її додаткової

газації. При тривалому (3 дні) відстоюванні розчинене у воді повітря вивільняється, що дозволяє уникнути впливу сорбованого на шерсті тварин повітря на плавучість. Температура води + 22 °С, глибина 50 см, відстань від води до бортів 20 см, що унеможливило вистрибування мишей з басейну. До кореня хвоста гумовою лігатурою прикріплювали вантаж. Реєстрували час плавання до виснаження, маркером якого було занурення мишей з головою під воду з неможливістю спливи протягом 10 с.

Для визначення впливу препаратів на соматичну больову чутливість використовували тест «Гаряча пластина» [21] на приладі Hot/Cold Plate (Bioseb, USA). Тварин поміщали на електронагрівальну поверхню за температури + 54 °С, оточену прозорим циліндром діаметром 15 см. Реєстрували латентний період поведінкової відповіді на ноцицептивну стимуляцію від моменту розміщення тварини на гарячій поверхні до облизування задньої лапи. Максимальний час експозиції становив 60 с. За відсутності реакції через 1 хв тварину знімали з пластини, щоб уникнути опіку, у

такому випадку латентний період приймався за 60 с.

У тесті «Оцтовокислі корчі» оцінювали вплив препаратів на вісцеральну больову чутливість [22]. Мишам внутрішньоочеревино вводили 0,1 мл 0,66 % розчину оцтової кислоти. Протягом 30 хв реєстрували кількість специфічних вигинань тіла – корчів, спричинених подразненням рецепторів черевної порожнини хімічним алгогеном.

Результати аналізували з використанням програмного пакета STATISTICA 12.0. Кількісні дані наведено у вигляді середнього значення зі стандартною похибкою ( $M \pm m$ ) і медіани з нижнім і верхнім квантилями ( $Me [Q_{25}; Q_{75}]$ ). Використовували параметричний t-критерій Стьюдента в разі нормального розподілення даних і непараметричний U-критерій Манна-Вітні за відсутності нормального розподілу, у разі обліку результатів в альтернативній формі – кутове перетворення Фішера. Статистично значущими вважали відмінності в разі  $p < 0,05$ .

**Результати та їх обговорення.** Результати дослідження психотропних ефектів інгібіторів SGLT2 наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

*Психотропні властивості дапагліфлозину та емпагліфлозину  
( $M \pm m$ ,  $Me [Q_{25}; Q_{75}]$ , %)*

Показник	Контроль (n = 7)	Дапагліфлозин, 50 мг/кг (n = 7)	Емпагліфлозин, 20 мг/кг (n = 7)
<i>Тест «Відкрите поле»</i>			
Кількість перетнутих квадратів	27,85 ± 4,91 26 [23; 42]	21,42 ± 3,30 20 [14; 29]	24,14 ± 2,89 25 [17; 29]
Вертикальні стійки	12,42 ± 3,27 9 [4; 20]	9,28 ± 2,26 9 [3; 16]	15,28 ± 4,25 12 [5; 30]
Обстежено отворів	22,57 ± 5,38 20 [8; 35]	29,42 ± 4,81 35 [13; 39]	36,57 ± 4,76 40 [25; 44]
Сума показників орієнтовно-дослідницької діяльності	35,0 ± 7,03 28 [24; 50]	38,71 ± 6,57 43 [16; 56]	51,85 ± 3,15 49 [45; 60]
Болюси	0,71 ± 0,35 0 [0; 2]	0,86 ± 0,55 0 [0; 1]	0,42 ± 0,20 0 [0; 1]

Показник	Контроль (n = 7)	Дапагліфлозин, 50 мг/кг (n = 7)	Емпагліфлозин, 20 мг/кг (n = 7)
Уринації	0,28 ± 0,18 0 [0; 1]	0,14 ± 0,14 0 [0; 0]	0,42 ± 0,20 0 [0; 1]
Грумінг	0,42 ± 0,29 0 [0; 1]	0,71 ± 0,28 1 [0; 1]	2,57 ± 0,84* 2 [1; 4]
Сума показників емоційних реакцій	1,43 ± 0,43 2 [0; 2]	1,71 ± 0,47 2 [1; 2]	3,42 ± 0,86 2 [2; 6]
Сума всіх активностей	63,29 ± 10,29 74 [47; 81]	66,29 ± 11,32 69 [30; 91]	75,14 ± 7,51 76 [64; 91]
<i>Тест «Піднесений хрестоподібний лабіринт»</i>			
Латентний період входу до темної камери, с	58,71 ± 24,40 37 [7; 93]	70,29 ± 35,12 46 [2; 90]	30,71 ± 13,04 20 [2; 72]
Час перебування в темних рукавах, с	144,0 ± 23,01 139 [96; 220]	132,57 ± 29,19 140 [58; 197]	114,29 ± 20,22 95 [78; 134]
Час перебування в освітлених рукавах, с	156,0 ± 23,01 161 [80; 204]	167,42 ± 29,19 160 [103; 242]	187,14 ± 20,69 205 [166; 223]
Кількість відвідувань темних рукавів	6,0 ± 1,54 6 [2; 10]	6,57 ± 2,13 4 [1; 13]	9,0 ± 1,0 9 [7; 11]
Кількість відвідувань освітлених рукавів	5,58 ± 1,55 5 [2; 10]	7,42 ± 2,16 4 [2; 14]	8,71 ± 0,99 9 [7; 10]
<i>Тест «Підвішування мишей за хвіст»</i>			
Латентний період першого зависання, с	23,57 ± 4,90 29 [10; 34]	54,86 ± 12,10* 57 [19; 64]*	62,43 ± 5,25** 61 [49; 67]**
Кількість актів імобільності	9,86 ± 1,58 11 [5; 13]	10,43 ± 2,07 8 [7; 18]	8,57 ± 0,43 8 [8; 10]
Загальний час імобільності, с	192,29 ± 20,39 183 [149; 252]	128,71 ± 22,70 148 [91; 174]	115,14 ± 8,12** 124 [100; 132]**
Середня тривалість 1 акту імобільності, с	29,07 ± 11,24 14,09 [12,42; 36,60]	17,14 ± 5,48 14,80 [5,05; 24,86]	13,81 ± 1,43 13,75 [11,11; 17,13]
<i>Тест «Умовна реакція пасивного уникання»</i>			
Латентний час входу в темну камеру, с:			
вихідний	9,0 ± 0,98 9 [7; 12]	9,57 ± 1,53 9 [6; 13]	11,43 ± 1,73 10 [8; 13]
через 24 год	117,43 ± 24,09 114 [46; 180]	96,86 ± 23,51 68 [41; 180]	168,86 ± 11,14# 180 [180; 180]#
Кількість мишей, що досягли критерію навченості, %	42,9	28,6	85,7*.,##
<i>Тест «Плавання з навантаженням»</i>			
Час плавання до виснаження, с	78,83 ± 22,67 66 [52; 89]	73,29 ± 24,99 48 [32; 132]	145,43 ± 35,91 109 [51; 254]

Примітка. Достовірні відмінності: із групою контролю – \*p < 0,05, \*\*p < 0,01; із групою дапагліфлозину – #p < 0,05, ##p < 0,01.



У тесті «Відкрите поле» обидва препарати суттєво не вплинули на перебіг стрес-реакції. Емпагліфлозин тенденційно стимулював орієнтовно-дослідницьку активність тварин за рахунок збільшення кількості обстежених отворів у 1,6 разу та посилював емоційні реакції – кількість активних групінгу зросла в 6 разів проти контролю ( $p < 0,05$ ). Як наслідок сума всіх активностей недостовірно збільшилась на 19 %. Під впливом дапагліфлозину жоден субтест не зазнав змін.

Активация групінгу на тлі дії емпагліфлозину могла б свідчити про збільшення тривожності, але цей ефект виявився неспецифічним: у тесті «Піднесений хрестоподібний лабіринт» тривожна поведінка не посилювалась (табл. 1). Навпаки, час перебування в темних рукавах лабіринту (маркер посилення тривожності) під впливом емпагліфлозину тенденційно зменшувався, а час перебування в освітлених рукавах мав тенденцію до збільшення. Отже, обидва інгібітори SGLT2 не виявили ні анксиогенних, ні анксиолітичних властивостей.

У тесті «Підвішування мишей за хвіст» дапагліфлозин та особливо емпагліфлозин статистично значуще збільшили латентний час першого епізоду іммобільності – у 2,3 разу ( $p < 0,05$ ) і в 2,6 разу ( $p < 0,01$ ) щодо контролю відповідно. При цьому дапагліфлозин тенденційно (у 1,5 разу), а емпагліфлозин достовірно (у 1,7 разу,  $p < 0,01$ ) скоротили загальний час іммобільності. Ці результати є маркерами антидепресивних властивостей обох інгібіторів SGLT2, особливо емпагліфлозину.

У тесті «Умовна реакція пасивного уникання» емпагліфлозин виявив позитивний мнемотропний ефект за дворазовим ( $p < 0,05$  щодо контролю)

збільшенням кількості тварин, які досягли критерію навченості (табл. 1). Порівняно з показником мишей, які отримали дапагліфлозин, цей показник зріс у 3 рази ( $p < 0,01$ ). При цьому латентний час входу тварин у затемнений відсік пристрою через 24 год після навчання був достовірно ( $p < 0,05$ ) вище, ніж на тлі дапагліфлозину, який не продемонстрував ноотропних властивостей.

У тесті «Плавання з навантаженням» емпагліфлозин тенденційно збільшив час настання виснаження в 1,8 разу ( $p > 0,05$ ). Це узгоджується з даними попередніх тестів про антидепресивні та ноотропні властивості емпагліфлозину, які вказують на стимулювальну спрямованість його впливу на ЦНС. Дапагліфлозин не виявив ні пригнічувального, ні стимулювального (актопротекторного) ефекту.

Результати дослідження впливу інгібіторів SGLT2 на соматичний і вісцеральний біль наведено в таблиці 2.

На моделі соматичного болю в тесті «Гаряча пластина» дапагліфлозин виявив аналгетичний ефект, на який вказує достовірне збільшення латентного часу реакції на термічний подразник (облизування лапки) у 1,7 разу проти контролю ( $p < 0,05$ ). Емпагліфлозин збільшував цей показник лише у вигляді тенденції в 1,4 разу (табл. 2). Результати тесту свідчать, що дапагліфлозин пригнічує центральний механізм ноцицептивної реакції.

На моделі вісцерального болю в тесті «Оцтовокислі корчі» обидва препарати не виявили знеболювального ефекту, хоча дапагліфлозин тенденційно зменшив кількість корчів у 1,2 разу ( $p > 0,05$ ).

Результати власних досліджень нейротропних властивостей інгібіто-

*Ефективність дапагліфлозину й емпагліфлозину на моделях соматичного та вісцерального болю ( $M \pm m, Me [Q_{25}; Q_{75}]$ )*

Показник	Контроль (n = 7)	Дапагліфлозин, 50 мг/кг (n = 7)	Емпагліфлозин, 20 мг/кг (n = 7)
<i>Соматичний біль (тест «Гаряча пластина»)</i>			
Латентний час облизування лапки, с	31,95 ± 5,56 28 [23; 38]	54,02 ± 4,92* 60 [54; 60]*	44,63 ± 7,50 60 [21; 60]
<i>Вісцеральний біль (тест «Оцтовокислі корчі»)</i>			
Кількість корчів	34,43 ± 3,01 33 [28; 42]	27,57 ± 2,48 28 [22; 31]	32,0 ± 1,59 32 [30; 35]

Примітка. \* $p < 0,05$  щодо контролю.

рів SGLT2 узагальнено в таблиці 3. Привертає увагу, що серед виявлених ефектів переважають стимулювальні.

Церебральна біодоступність емпагліфлозину (співвідношення концентрації головний мозок/сироватка крові становить 0,5) вища, ніж у дапагліфлозину (0,3) [8], що певною мірою пояснює більшу виразність психотропних властивостей саме емпагліфлозину.

Депресивні розлади трапляються за ЦД у 2–3 рази частіше [23], тож виявлені антидепресивні властивості в дапагліфлозину та емпагліфлозину є їхнім цінним допоміжним ефектом. Перспектива розвитку цих досліджень полягає в з'ясуванні ефектив-

ності інгібіторів SGLT2 на спеціальних моделях депресії (зокрема, резерпіновій).

У механізмі ноотропної дії інгібіторів SGLT2 можуть брати участь: пригнічення холінергази з посиленням холінергічних церебральних процесів; підвищення вмісту нейротрофічного фактора мозку (BDNF), що модулює нейротрансмісію та забезпечує ріст, виживання та пластичність нейронів; відновлення циркадіанного ритму активації мішені рапаміцину ссавців (mTOR), що важливо за когнітивних порушень [8]. Показово, що емпагліфлозин характеризується виразними антихолінергазними властивостями ( $K_i$  0,177  $\mu$ M проти 25,02  $\mu$ M для

*Спектр нейротропних властивостей інгібіторів SGLT2 дапагліфлозину й емпагліфлозину в інтактних мишей*

Фармакологічний ефект	Дапагліфлозин	Емпагліфлозин
Седативний	–	–
Анксиолітичний	–	–
Антидепресивний	±	+
Ноотропний	–	+
Актопротекторний	–	–
Аналгетичний	+	–

Примітка. «+» – виразний ефект, «±» – помірний ефект, «–» – відсутність достовірного ефекту.

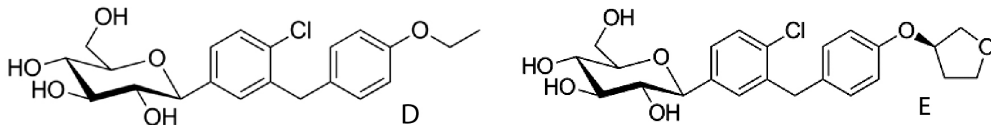


Рис. 2. Хімічна структура інгібіторів SGLT2: D – дапагліфлозин, E – емпагліфлозин

дапагліфлозину) [24] і здатністю підвищувати BDNF [25] (останнє важливо також для антидепресивної дії), і саме він у нашому дослідженні виявив ноотропний і виразний антидепресивний ефекти. Можна припустити, що емпагліфлозин з-поміж інших інгібіторів SGLT2 може мати найбільшу користь для корекції порушень з боку ЦНС, що потребує додаткових досліджень.

Значне (майже дворазове) збільшення часу плавання до виснаження під впливом емпагліфлозину, яке через значну дисперсію не сягнуло статистично значущого рівня, може мати не лише центральний, а й периферичний механізм. Інгібітори SGLT2 збільшують продукцію кетонових тіл, зокрема  $\beta$ -гідроксибутирату [26], і скелетні м'язи використовують кетонові тіла як альтернативне джерело метаболічної енергії [27].

Відмінності фармакодинаміки дапагліфлозину та емпагліфлозину, очевидно, пов'язані з особливостями структури їхніх молекул (рис. 2). Дапагліфлозин має аглікон 4-хлор-3-(4-етоксибензил)фенол, емпагліфлозин містить 4-хлор-3-{4-[(3S)-тетрагідрофуран-3-ілокси]бензил}фенільну групу. Зв'язування цукрової частини молекули з сайтом глюкози SGLT не є жорстким (тому різні цукри змінюють орієнтацію аглікону у вестибюлі доступу), а зв'язування аглікону впливає на афінність усього інгібітора [28].

Аналгетичну дію дапагліфлозину може певною мірою пояснювати екс-

пресія SGLT2 у періакведуктальній сірій речовині, що бере участь у функціонуванні антиноцицептивної системи. У нашому експерименті виявлено саме центральний знеболювальний ефект у тесті «Гаряча пластина», а не в тесті «Оцтовокислі корчі», який скеровано на периферичний компонент анальгезії. Проте існує клінічне спостереження випадку міопатії та м'язового болю у верхніх і нижніх кінцівках у пацієнта з ЦД 2 типу за лікування емпагліфлозином [29]. Отже, ці аспекти фармакології інгібіторів SGLT2 потребують додаткового поглибленого вивчення.

Для поглиблення знань про нейротропні властивості інгібіторів SGLT2 доцільно дослідити ефекти інших препаратів цієї групи (канагліфлозин, іпрагліфлозин, лузеогліфлозин, ертугліфлозин, тофогліфлозин), які зараз не зареєстровані в Україні, а також оцінити можливу дозозалежність виявлених ефектів. З урахуванням повідомлень про інші види нейротропної активності, зокрема, зазначену вище протисудомну [14] та протипаркінсонічну [15], варто розширити спектр таких досліджень, у тому числі за комбінації відповідних модельних патологій ЦНС і моделей ЦД, що дозволить глибше розкрити нейротропний потенціал цих препаратів.

## Висновки

1. В інтактних мишей інгібітори SGLT2 дапагліфлозин (50 мг/кг) і



- особливо емпагліфлозин (20 мг/кг) зменшують депресивну поведінку в тесті «Підвішування за хвіст». Емпагліфлозин також виявляє ноотропні властивості, покращуючи пам'ять у тесті «Умовна реакція пасивного уникнення».
2. На показники тривожності в тесті «Піднесений хрестоподібний лабіринт» і на поведінку мишей у тесті «Відкрите поле» обидва інгібітори SGLT2 суттєво не впливають (тенденційне збільшення орієнтовно-дослідницької активності під впливом емпагліфлозину відповідає в цілому стимулювальній спрямованості дії препарату). Обидва препарати не збільшують фізичну витривалість у тесті «Плавання з навантаженням».
3. Дапагліфлозин, але не емпагліфлозин, чинить знеболювальний ефект у тесті «Гаряча пластина», що вказує на центральний механізм знеболювальної дії. У тесті «Оцтовикислі корчі» обидва препарати неефективні, що свідчить про відсутність у них виразного периферичного компонента анагетичної активності.

1. IDF. Атлас: діабет в Україні. 2021. № 1. С. 15–35.
2. World Health Organization. The top 10 causes of death. 2020. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (дата звернення: 15.12.2021).
3. World Health Organization. Diabetes. 2021. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes> (дата звернення: 02.11.2021).
4. Hsia D. S., Grove O., Cefalu W. T. An update on SGLT2 inhibitors for the treatment of diabetes mellitus. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2017. № 24. P. 73–79.
5. Sodium-coupled glucose transport, the SLC5 family, and therapeutically relevant inhibitors: from molecular discovery to clinical application. G. Gyimesi, J. Pujol-Giménez, Y. Kanai, M. A. Hediger. *Pflugers Arch.* 2020. V. 472, № 9. P. 1177–1206.
6. Scheen A. J. Cardiovascular effects of new oral glucose-lowering agents: DPP-4 and SGLT-2 inhibitors. *Circulation Research.* 2018. V. 122, № 10. P. 1439–1459.
7. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. V. Perkovic, M. Jardine, B. Neal et al. *N. Eng. J. Med.* 2019. V. 380, № 24. P. 2295–2306.
8. Neuroprotective effect of SGLT2 inhibitors. A. Pawlos, M. Broncel, E. Woźniak, P. Gorzelak-Pabiś. *Molecules.* 2021. V. 26, № 23. Art. 7213.
9. Expression of the Na<sup>+</sup>-D-glucose cotransporter SGLT1 in neurons. R. Poppe, U. Karbach, S. Gambaryan et al. *J. Neurochem.* 1997. V. 69, № 1. P. 84–94.
10. Regional distribution of SGLT activity in rat brain *in vivo*. A. S. Yu, B. A. Hirayama, G. Timbol et al. *American Journal of Physiology-Cell Physiology.* 2013. V. 304, № 3. P. C240–C247.
11. Madaan T., Akhtar M., Najmi A. K. Sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors: current status and future perspective. *European Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2016. V. 93, № 10. P. 244–252.
12. Wright E. M., Loo D. D. F., Hirayama B. A. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiological Reviews.* 2011. V. 91, № 2. P. 733–794.
13. Dapagliflozin activates neurons in the central nervous system and regulates cardiovascular activity by inhibiting SGLT-2 in mice. T. Nguyen, S. Wen, M. Gong et al. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2020. V. 13. P. 2781–2799.
14. Highly selective SGLT2 inhibitor dapagliflozin reduces seizure activity in pentylenetetrazol-induced murine model of epilepsy. M. A. Erdogan, D. Yusuf, J. Christy et al. *BMC Neurology.* 2018. V. 18, № 1.
15. Arab H. H., Safar M. M., Shahin N. N. Targeting ROS-dependent AKT/GSK-3β/NF-κB and DJ-1/Nrf2 pathways by dapagliflozin attenuates neuronal injury and motor dysfunction in rotenone-induced Parkinson's disease rat model. *ACS Chemical Neuroscience.* 2021. V. 12, № 4. P. 689–703.
16. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. *Official Journal of the European Union.* 20.10.2010. URL: <http://data.europa.eu/eli/dir/2010/63/oj>.

17. Bdel-Latif R. G., Rifaai R. A., Amin E. F. Empagliflozin alleviates neuronal apoptosis induced by cerebral ischemia/reperfusion injury through HIF-1 $\alpha$ /VEGF signaling pathway. *Arch. Pharm. Res.* 2020. V. 43. P. 514–525.
18. Vogel H. G. *Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays* 3<sup>rd</sup> ed. Berlin Heidelberg New York : Springer-Verlag, 2007. 2071 p.
19. Cryan J. F., Mombereau C., Vassout A. The tail suspension test as a model for assessing antidepressant activity: review of pharmacological and genetic studies in mice. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* 2005. V. 29, № 4–5. P. 571–625.
20. Зайцева М. С., Иванов Д. Г., Александровская Н. В. Работоспособність крыс в тесте «Вынужденное плавание с грузом» и причины её вариабельности. *Биомедицина.* 2015. № 4. С. 30–42.
21. Ядловський О. Є., Суворова З. С., Науменко М. В. Особливості застосування методу «Гаряча пластина» у фармакологічних дослідженнях. *Фармакологія та лікарська токсикологія.* 2020. Т. 14, № 3. С. 177–184.
22. Доклінічні дослідження лікарських засобів; за ред. член-кор. АМН України О. В. Стефанова. Київ : ВД «Авіцена», 2001. 528 с.
23. The association between diabetes mellitus and depression. S. V. Bădescu, C. Tătaru, L. Kobylińska et al. *Journal of Medicine and Life.* 2016. V. 9, № 2. P. 120–125.
24. Shakil S. Molecular Interaction of anti-diabetic drugs with acetylcholinesterase and sodium glucose co-transporter 2. *J. Cell. Biochem.* 2017. № 118. P. 3855–3865.
25. 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. № 13. P. 1–15.
26. Empagliflozin restores lowered exercise endurance capacity via the activation of skeletal muscle fatty acid oxidation in a murine model of heart failure. H. Nambu, S. Takada, A. Fukushima et al. *Eur. J. Pharmacol.* 2020. P. 31738936.
27. Evans M., Cogan K., Egan B. Metabolism of ketone bodies during exercise and training: physiological basis for exogenous supplementation. *J. Physiol.* 2017. V. 595, № 9. P. 2857–2871.
28. Structural selectivity of human SGLT inhibitors. C. Hummel, C. Lu, J. Liu et al. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2012. V. 302, № 2. P. 373–382.
29. Gao F., Hall S. Bach L. A. Myopathy secondary to empagliflozin therapy in type 2 diabetes. *Endocrinol. Diabetes Metab. Case Rep.* 2020. 20–0017.

**В. В. Цивунін, С. Ю. Штриголь, М. В. Настека, Є. О. Нехороша**  
**Порівняльні психотропні та знеболювальні властивості інгібіторів**  
**натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (SGLT2) дапагліфлозину**  
**й емпагліфлозину**

*Мета дослідження* – оцінити вплив інгібіторів натрій-глюкозного котранспортера 2 типу (SGLT2) дапагліфлозину та емпагліфлозину на емоційно-стресову реакцію інтактних тварин у тесті «Відкрите поле», на тривожність, депресивну поведінку, пам'ять, фізичну витривалість, а також на біль різного походження.

Експерименти виконано на безпородних білих мишах. Протидіабетичні препарати групи інгібіторів SGLT2 дапагліфлозин (50 мг/кг) та емпагліфлозин (20 мг/кг) вводили в шлунок у вигляді суспензії подрібнених таблеток за 30–40 хв до тестування. Психотропні ефекти досліджували в тестах «Відкрите поле», «Піднесений хрестоподібний лабіринт», «Підвішування мишей за хвіст», «Умовна реакція пасивного уникання», «Плавання з навантаженням». Для вивчення впливу на центральний компонент больової чутливості використано тест «Гаряча пластина», на периферичний – тест «Оцтовокісли корчі».

Дапагліфлозин й особливо емпагліфлозин зменшують депресивну поведінку в тесті «Підвішування за хвіст». Емпагліфлозин також виявляє ноотропні властивості, покращуючи пам'ять у тесті «Умовна реакція пасивного уникання». На показники тривожності в тесті «Піднесений хрестоподібний лабіринт» і на поведінку мишей у тесті «Відкрите поле» обидва інгібітори SGLT2 суттєво не впливають (тенденційне збільшення орієнтовно-дослідницької активності в тесті «Відкрите поле» під впливом емпагліфлозину відповідає в цілому стимулювальній спрямованості дії препарату). Обидва препарати не збільшують фізичну витривалість у тесті «Плавання з навантаженням». Дапагліфлозин, але не емпагліфлозин, чинить знеболювальний ефект у тесті «Гаряча пластина», що вказує на центральний механізм знеболювальної дії. У тесті «Оцтовокісли корчі» обидва препарати не виявили ефекту, що свідчить про відсутність у них виразного периферичного компоненту анагетичної активності.

Таким чином, інгібітори SGLT2 мають плейотропні властивості. Емпагліфлозин характеризується стимулювальним впливом на ЦНС, чинить антидепресивний та ноотропні ефекти, що може бути корисним для корекції афективних і когнітивних порушень, а дапагліфлозин завдяки центральним

---

---

знеболювальним властивостям може розглядатися як перспективний засіб для корекції больових синдромів при цукровому діабеті.

*Ключові слова: інгібітори SGLT2, тривожність, депресивна поведінка, когнітивні функції, фізична витривалість, соматичний і вісцеральний біль*

**V. В. Цывунин, С. Ю. Штрыголь, М. В. Настека, Е. О. Нехорошая**  
**Сравнительные психотропные и обезболивающие свойства ингибиторов натрийзависимого котранспортера глюкозы 2 типа (SGLT2) дапаглифлозина и эмпаглифлозина**

*Цель исследования* – оценить влияние ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT2) дапаглифлозина и эмпаглифлозина на эмоционально-стрессовую реакцию интактных животных в тесте «Открытое поле» на тревожность, депрессивное поведение, память, физическую выносливость, а также на боль различного происхождения.

Эксперименты выполнены на беспородных белых мышах. Противодиабетические препараты группы ингибиторов SGLT2 дапаглифлозин (50 мг/кг) и эмпаглифлозин (20 мг/кг) вводили в желудок в виде суспензии измельченных таблеток за 30–40 мин до тестирования. Психотропные эффекты исследовали в тестах «Открытое поле», «Поднятый крестообразный лабиринт», «Подвешивание мышей за хвост», «Условная реакция пассивного избегания», «Плавание с нагрузкой». Для изучения влияния на центральный компонент болевой чувствительности использован тест «Горячая пластина», на периферический – тест «Уксусноокислые корчи».

Дапаглифлозин и особенно эмпаглифлозин уменьшают депрессивное поведение в тесте «Подвешивание за хвост». Эмпаглифлозин также проявляет ноотропные свойства, улучшая память в тесте «Условная реакция пассивного избегания». На показатели тревожности в тесте «Поднятый крестообразный лабиринт» и на поведение мышей в тесте «Открытое поле» оба ингибитора SGLT2 существенно не влияют (тенденциозное увеличение ориентировочно-исследовательской активности в тесте «Открытое поле» под влиянием эмпаглифлозина отвечает в целом стимулирующей направленности действия препарата). Оба препарата не увеличивают физическую выносливость в тесте «Плавание с нагрузкой». Дапаглифлозин, но не эмпаглифлозин, оказывает обезболивающий эффект в тесте «Горячая пластина», что указывает на центральный механизм анальгетического действия. В тесте «Уксусноокислые корчи» оба препарата не обнаружили эффекта, что свидетельствует об отсутствии у них отчетливого периферического компонента анальгетической активности.

Таким образом, ингибиторы SGLT2 обладают плейотропными свойствами. Эмпаглифлозин характеризуется стимулирующим влиянием на ЦНС, оказывает антидепрессивный и ноотропный эффекты, что может быть полезным для коррекции аффективных и когнитивных нарушений, а дапаглифлозин благодаря центральному обезболивающим свойствам может рассматриваться как перспективное средство для коррекции болевых синдромов при сахарном диабете.

*Ключевые слова: ингибиторы SGLT2, тревожность, депрессивное поведение, когнитивные функции, физическая выносливость, соматическая и висцеральная боль*

**V. V. Tsyvunin, S. Yu. Shtrygol', M. V. Nasteka, E. O. Nekhorosha**  
**Comparative psychotropic and analgesic properties of sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors dapagliflozin and empagliflozin**

*The aim of the study* was to evaluate the effect of dapagliflozin and empagliflozin, inhibitors of sodium-glucose cotransporter type 2 (SGLT2), on the emotional stress response of intact animals in an open field test, on anxiety, depressive behaviour, memory, physical endurance, and pain of various origins.

The experiments have been carried out on outbred white mice. Antidiabetic drugs of the SGLT2 inhibitor group dapagliflozin (50 mg/kg) and empagliflozin (20 mg/kg) were administered into the stomach as a suspension of crushed tablets over 30–40 min before testing. Psychotropic effects were investigated in the open field test, elevated plus maze, hanging mice by tail, passive avoidance test, and swimming with load test. To study the effect on the central component of pain sensitivity, the «Hot plate» test was used, and on the peripheral component, the «Acetic writhing» test was used.

Dapagliflozin and especially empagliflozin reduce depressive behavior in the tail suspension test. Empagliflozin also shows nootropic properties by improving memory in the passive avoidance test. Both SGLT2 inhibitors did not significantly affect anxiety in the elevated plus maze test and the behaviour of mice in the open field test (a tendentious increase in exploratory activity in the open field test under the influence of empagliflozin generally corresponds to the stimulating action of the drug). Both drugs do not increase physical endurance in the swimming with load test. Dapagliflozin, but not empagliflozin, render an analgesic effect in the «Hot Plate» test, suggesting a central mechanism of analgesic action. In the «Acetic writhing» test, both drugs showed no effect, which indicates the absence of their distinct peripheral component of analgesic activity.

---

---

Thus, SGLT2 inhibitors have pleiotropic properties. Empagliflozin is characterized by a stimulating effect on the central nervous system, has antidepressant and nootropic effects, which may be useful for affective and cognitive disorders correction, and dapagliflozin, due to its central analgesic properties, can be considered as a promising agent for correction of pain syndromes in diabetes mellitus.

*Key words: SGLT2 inhibitors, anxiety, depressive behaviour, cognitive functions, physical endurance, somatic and visceral pain*

---

Надійшла: 23 травня 2022 р.

Прийнята до друку: 27 червня 2022 р.

---

**Контактна особа:** Штриголь Сергій Юрійович, доктор медичних наук, професор, кафедра фармакології та фармакотерапії, Національний фармацевтичний університет, буд. 12, вул. Куликівська, м. Харків, 61003. Електронна пошта: shtrygol@ukr.net