

© Я.Ф. Зверев, А.Я. Рыкунова, 2021
УДК 616.379-008.64-08 : 615.254

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-4-11-22

Я.Ф. Зверев^{1}, А.Я. Рыкунова²*

НЕФРОПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ НОВЫХ САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ: ГЛИФЛОЗИНЫ

¹Кафедра фармакологии, Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул, Россия; ²кафедра криминалистики, Барнаулский юридический институт, г. Барнаул, Россия

РЕФЕРАТ

Обзор посвящен рассмотрению нефропротективного действия и его механизмов у новых сахароснижающих препаратов глифлозинов, выявленных в ходе крупномасштабных рандомизированных плацебо-контролируемых испытаний и экспериментальных исследований. Выяснилось, что ингибирование натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2) в проксимальных канальцах почек при использовании этих препаратов не только приводит к уменьшению уровня глюкозы в крови, снижению артериального давления, массы тела, содержанию мочевой кислоты в плазме крови, но также задерживает прогрессирование хронической болезни почек, угнетая развитие диабетической нефропатии. Этот благоприятный эффект является многофакторным. Он обусловлен диуретическим и натрийуретическим действием, уменьшением уровня альбуминурии, ослаблением глюкотоксичности в клетках почечных канальцев, гемодинамическим воздействием на функцию почек и прямым противовоспалительным эффектом. Обсуждается, почему при применении ингибиторов SGLT2 восстанавливается тубулогломерулярная обратная связь, нарушаемая в начальный период диабетической нефропатии и ведущая к гиперfiltrации в оставшихся нефронах. Приводятся сведения о восстановлении нарушенной функции митохондрий благодаря позитивному влиянию препаратов на ионный состав клеток почечных канальцев. Это в значительной степени способствует усилению аутофагии, опосредованного лизосомами пути деградации и удаления поврежденных органелл и нормализующей внутриклеточный гомеостаз. Рассматривается вероятный механизм усиления аутофагии через повышение активности сенсоров энергетической депривации клеток AMPK и SIRT1. Обсуждаются возможные механизмы развития противовоспалительного и антиоксидантного действия ингибиторов SGLT2 через подавление активности инфламмосомы. Рассматривается вопрос о возможном применении глифлозинов при хронической болезни почек, патогенез которой не связан с сахарным диабетом.

Ключевые слова: глифлозины, нефропротекция, диуретический эффект, гемодинамическое и противовоспалительное действие на почки

Ya.F. Zverev^{1}, A.Ya. Rykunova²*

NEPHROPROTECTIVE EFFECT OF NOVEL ORAL SUGAR-REDUCING MEDICINES: GLYFLOZINS

¹Department of Pharmacology, Altai State Medical University, Barnaul, Russia; ²Department of Criminology, Barnaul Law Institute, Barnaul, Russia

ABSTRACT

The review is devoted to the consideration of the nephroprotective effect and its mechanisms in new hypoglycemic drugs gliflozins, identified in largescale randomized placebo-controlled trials and experimental studies. It was found that inhibition of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) in the proximal tubules of the kidneys when using these drugs not only leads to a decrease in blood glucose levels, a decrease in blood pressure, body weight, and uric acid content in blood plasma but also delays the progression of chronic kidney disease, inhibiting the development of diabetic nephropathy. This beneficial effect is multifactorial. It is caused by the diuretic and natriuretic effects, a decrease in albuminuria, a decrease in glucotoxicity in the cells of the renal tubules, a hemodynamic effect on kidney function, and a direct anti-inflammatory effect. It is discussed why the use of SGLT2 inhibitors restores tubuloglomerular feedback, which is disrupted in the initial period of diabetic nephropathy and leads to hyperfiltration in the remaining nephrons. Information is provided on the restoration of impaired mitochondrial function due to the positive effect of drugs on the ionic composition of renal tubule cells. This greatly contributes to the enhancement of autophagy, the lysosome-mediated pathway of degradation and removal of damaged organelles, and normalizes intracellular homeostasis. The probable mechanism of autophagy enhancement through increased activity of energy

Контактная информация:

*Зверев Я.Ф. 656038, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. Алтайский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии, профессор. Тел.: (3852)566891, E-mail: zveryasha@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8101-103X

Corresponding author:

*Zverev Y.F. 656038, Russia, Barnaul, Lenin avenue, 40. Altai State Medical University, Department of Pharmacology. Phone: (3852)566-891, E-mail: zveryasha@mail.ru ORCID: 0000-0002-8101-103X

deprivation sensors of AMPK and SIRT1 cells is considered. Possible mechanisms of development of anti-inflammatory and antioxidant action of SGLT2 inhibitors through inhibition of inflammasome activity are discussed. The question of the possible use of gliflozins in chronic kidney disease, the pathogenesis of which is not associated with diabetes mellitus, is considered.

Keywords: gliflozins, nephroprotection, diuretic effect, hemodynamic and anti-inflammatory effect on the kidneys

Для цитирования: Зверев Я.Ф., Рыкунова А.Я. Нефропротективное действие новых сахароснижающих препаратов: глифлозины. *Нефрология* 2021;25(4):11-22. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-4-11-22

For citation: Zverev Ya.F., Rykunova A.Ya. Nephroprotective effect of novel oral sugar-reducing medicines: glyflosins. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(4):11-22 (In Russ.). doi: 10.24884/1561-6274-2021-25-4-11-22

За последние десятилетия распространение хронической болезни почек (ХБП) существенно выросло, как и смертность, обусловленная этим патологическим состоянием. В основном это связано со значительным ростом заболеваемостью сахарным диабетом (СД), который стал основной причиной ХБП. Исследования последних лет показали, что частота основных сердечно-сосудистых осложнений СД заметно уменьшилась, тогда как распространенность ХБП у пациентов с СД остается стабильной на уровне 30%. По-видимому, это связано со значительным расширением арсенала лекарственных препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в то время как после внедрения в клиническую практику в начале 2000-х годов ингибиторов активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) новых нефропротективных средств не появилось. В то же время, эффективность отмеченных препаратов при диабетической нефропатии (ДН), как выяснилось, недостаточна, оставляя около 40% больных в группе риска развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ТХПН), а у 30% пациентов микроальбуминурия прогрессирует до макроальбуминурии [1, 2]. Между тем, ДН по-прежнему развивается сегодня примерно у половины пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) и характеризуется выраженной альбуминурией и неуклонным снижением функции почек, оставаясь ведущей причиной развития ТХПН. Установлено, что у лиц, имеющих одновременно СД и ДН, риск смертности от 3 до 12 раз выше, чем у страдающих одним СД, и большинство из них не доживут до тПН, преимущественно, в связи с развивающимися сердечно-сосудистыми осложнениями [3]. Все это указывает на настоятельную необходимость новых терапевтических подходов, направленных на предупреждение и лечение ХБП и последующей тПН, развивающихся у больных с СД.

Появление в последние годы новых сахароснижающих препаратов, так называемых глифлозинов, вызывает большой научный и практический

интерес. В основе их противодиабетического эффекта лежит ингибирование транспортера SGLT2, обеспечивающего сцепленный реабсорбционный перенос натрия и глюкозы в почках, вызывая глюкозурию и, тем самым, обуславливая снижение содержания глюкозы в крови. Уникальной особенностью этих ингибиторов SGLT2 (iSGLT2) является способность обеспечивать гипогликемический эффект независимо от функционирования поджелудочной железы и резистентности клеток организма к инсулину. Из значительного количества глифлозинов наиболее широкое распространение в странах Европы и США получили сегодня дапаглифлозин (ДАПА), эмпаглифлозин (ЭМПА), канаглифлозин (КАНА), эртуглифлозин, сотаглифлозин. В Японии, кроме того, применяются ипраглифлозин, тофоглифлозин, лусеоглифлозин. В РФ зарегистрированы ДАПА (2014 г.), ЭМПА (2014 г.) и КАНА (2015 г.). Начиная с 2015 года, проведены ряд крупномасштабных многоцентровых плацебоконтролируемых исследований, касающихся эффективности и безопасности ингибиторов SGLT2, среди которых наиболее значимыми следует признать EMPAREG OUTCOME, посвященное ЭМПА, CANVAS Program (КАНА) и DECLARETİM 58 (ДАПА). Не вдаваясь в клинический анализ указанных исследований, исчерпывающе проведенный за последние годы [4–8], отметим, что, несмотря на целый ряд различий включенных в исследования популяций, были получены сходные и во многом неожиданные результаты. Оказалось, что все три препарата продемонстрировали существенный кардиопротективный эффект, снижали артериальное давление (АД) и плазменное содержание мочевой кислоты, а также замедляли прогрессирование ХБП. Разумеется, столь неожиданная эффективность не могла не вызвать повышенный интерес не только у диабетологов, но также у кардиологов, нефрологов и фармакологов, пытающихся исследовать и понять суть плейотропных эффектов iSGLT2. Целью данного обзора явилась попытка разобраться в механизмах нефропротективного действия этих препаратов.

Важнейшая проблема, которая требует исчерпывающего ответа: является ли неоспоримый нефропротективный эффект глифлозинов результатом их системного действия, обусловлен прямым влиянием на функцию почек или включает оба отмеченных механизма. К этой проблеме вплотную примыкают два следующих принципиальных вопроса: 1) обусловлена ли ренопротекция, характерная для применения глифлозинов, их контролем за уровнем гликемии? и 2) проявляется ли нефропротективное действие препаратов исключительно у пациентов с СД или их эффективность можно прогнозировать при ХБП, не связанной с СД?

1. Нефропротективная активность глифлозинов по результатам крупномасштабных клинических испытаний

Упомянутые выше многоцентровые рандомизированные плацебо-контролируемые исследования, включившие в общей сложности 34 322 пациента с СД2, у части которых (EMPAREG OUTCOME) СД2 сочетался с установленными ССЗ, продолжались от 2,4 до 4,2 года и были нацелены на определение сердечно-сосудистой безопасности глифлозинов. Исследования подтвердили кардиоваскулярную эффективность препаратов, уменьшивших на 7–14% возникновение неблагоприятных исходов, таких как смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальные инфаркт и инсульт, и на 30% снизивших частоту госпитализаций по поводу сердечной недостаточности. Одновременно были замечены признаки существенного ренопротективного эффекта, который фиксировался в виде комбинированных вторичных конечных почечных точек и определял частоту почечных исходов у данных пациентов. Неожиданно благоприятные эффекты в отношении почек оказались высокодостоверными и даже превосходили сердечно-сосудистые. И хотя некоторые различия в определении конечных точек не позволяют продемонстрировать абсолютную идентичность полученных результатов, в целом итоги оказались сходными и весьма многообещающими. Так, во всех цитируемых исследованиях было зафиксировано достоверное снижение риска возникновения и прогрессирования ХБП у пациентов с СД2. Последующий анализ показал, что на 34–47% снижалась частота наступления комбинированной конечной почечной точки, которая включала прогрессирование до макроальбуминурии, удвоение креатинина сыворотки, сопровождающееся значительным снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ), начало замести-

тельной почечной терапии, Т ХПН или смерть от почечных причин [3, 9–12].

Впечатляюще выглядели и результаты относительно риска возникновения и прогрессирования альбуминурии. Многочисленные клинические наблюдения убеждают в том, что снижение экскреции белка с мочой является класс-эффектом глифлозинов и не определяется лишь некоторым уменьшением СКФ, поскольку существенно превосходит степень снижения фильтрации, наблюдаемую в первые недели применения препаратов. Показано, что в условиях длительного использования ЭМПА и КАНА регистрировалось снижение риска появления микроальбуминурии на 40% и прогрессирования до более выраженной альбуминурии – на 30%. А вероятность регресса уже развившейся альбуминурии увеличивалась на 60–70% [11, 13, 14]. В соответствии с этим наблюдением показатель соотношения альбумин/креатинин в моче (UACR) существенно снижался на 30–36% у пациентов как с микро-, так и с макроальбуминурией [3]. В целом, проведенный метаанализ 48 исследований применения iSGLT2 у 58 165 пациентов с СД2 продемонстрировал существенное статистически достоверное снижение альбуминурии [15]. А 30% уменьшение выделения белка с мочой при использовании глифлозинов, как подсчитано, обуславливает 24% снижение риска Т ХПН и может служить биомаркером развития ХБП [16].

Здесь необходимо отметить, что поскольку определение нефропротективного действия не явилось основной целью упомянутых крупномасштабных испытаний, их серьезным недостатком явилось относительно небольшое количество больных с СД2 с сопутствующей ХБП. Так, число лиц с исходной СКФ меньше 60 мл/мин/1,73 м² составило 1819 (25,9%), 2039 (20,1%) и 1265 (7,4%) в исследованиях EMPA-REG OUTCOME, CANVAS и DECLARETIMI 58 соответственно. Из-за этого говорить о выраженной ренопротекции можно было лишь предположительно. Это и явилось основанием для многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования CREDENCE, в котором более 4 400 пациентов с СД2 и установленной ХБП были рандомизированы как длительно принимавшие КАНА или плацебо. При этом частота почечных исходов определялась как комбинированная первичная конечная точка [17]. Пациенты с ХБП определялись как лица со сниженной СКФ и макроальбуминурией, изначально получавшие ингибиторы АПФ или блокаторы ангиотензиновых рецепторов.

Участники исследования имели СКФ между 30 и 90 мл/мин/1,73 м² (в среднем 56 мл/мин/1,73 м²) и UACR между 300 и 5000 мг/г (в среднем 927 мг/г). Применение КАНА на 34 % снижало частоту комбинированного почечного исхода, который включал Т ХПН, удвоение содержания креатинина в сыворотке крови и смерть от почечных причин, по сравнению с группой, принимавшей плацебо. Было также зафиксировано замедление прогрессивного снижения СКФ на 1,52 мл/мин/1,73 м² в год против группы, получавшей плацебо. Интересно, что исследование CREDENCE было преждевременно прекращено через 2,6 года, поскольку промежуточный анализ показал, что основной результат достигнут. При этом максимальный нефропротективный эффект был зарегистрирован у пациентов с наиболее выраженной ХБП при СКФ 30–45 мл/мин/1,73 м². Важно отметить, что влияние на экскрецию белка было более выраженным, чем сахароснижающее действие. Это позволило высказать предположение, согласно которому нефропротективное действие препаратов связано не только (а может быть, и не столько) с гликемическим контролем, а также дало основания думать о возможной терапевтической эффективности глифлозинов при ХБП, не связанной с СД [18].

Самым сложным и неоднозначным оказался вопрос относительно трактовки влияния iSGLT2 на СКФ. Дело в том, что применение этих препаратов сопровождалось некоторым снижением СКФ в течение первых 3 нед на 4–5 мл/мин/1,73 м² с последующим умеренным увеличением фильтрации до достижения базального уровня, вплоть до окончания лечения, в то время как в группе, получавшей плацебо, СКФ последовательно снижалась. Это снижение фильтрации в начале лечения вызвало определенную настороженность в отношении больных с 3–4 стадиями ХБП, характеризующихся пониженным уровнем СКФ. В этой связи первые рекомендации предлагали не назначать iSGLT2 пациентам, у которых СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м², на том основании, что сахароснижающий эффект препаратов значительно ослаблен [19, 20]. Этому, однако, не следует удивляться, поскольку сахароснижающий эффект глифлозинов, как показано, зависит от количества сохранившихся в условиях ХБП нефронов [21]. А последующие клинические наблюдения показали, что многие важные терапевтические эффекты данных препаратов, в том числе снижение АД и протеинурии, мало зависят от гликемического контроля и могут сохраняться у людей с более низкой фильтрацией. Как бы там ни было,

многие авторы стали склоняться к тому, что полезность применения iSGLT2, в частности при ССЗ не меньше (а может быть и больше) у лиц с низким уровнем СКФ [18]. По этому поводу в 2018 году Американской диабетической ассоциацией и Европейской ассоциацией по изучению диабета было опубликовано консенсусное заявление, рекомендующее рассмотреть вопрос об использовании iSGLT2 у пациентов с СД2 и ХБП с сердечно-сосудистыми заболеваниями и без таковых. На основании этого заявления было одобрено применение ДАПА при СД2 и СКФ ≥ 45 мл/мин/1,73 м² вместо ≥ 60 мл/мин/1,73 м² [22, 23]. В целом, следует, по-видимому, согласиться с точкой зрения J.A. Davidson, согласно которой назначение iSGLT2 зависит от степени ХБП, что определяется уровнем СКФ, который обязательно следует определять у пациентов с СД2 перед началом применения препаратов. Это обусловлено главным образом тем, что снижение гипергликемии при их применении в значительной степени зависит от уровня СКФ [24]. Глифлозины не следует назначать, если СКФ ниже определенного порога, у пациентов с тяжелой ХБП (СКФ 15–29 мл/мин/1,73 м²), Т ХПН, тем, кому необходим диализ.

2. Механизмы предполагаемой нефропротекции глифлозинов

2.1. Диуретический и натрийуретический эффекты

Основной механизм гипогликемического действия глифлозинов у человека заключается в угнетении активности натрий-глюкозного котранспортера SGLT2, локализованного в начальных сегментах (S₁/S₂) проксимальных канальцев (ПК) почек со стехиометрией 1:1, который обеспечивает реабсорбцию более 90 % профильтровавшейся в клубочках глюкозы. Оставшаяся глюкоза реабсорбируется в конечных сегментах ПК с помощью другого натрий-глюкозного котранспортера SGLT1. Важно отметить, что здесь же в ПК локализован другой механизм обратного всасывания натрия – изоформа 3 натрий-водородного обменника (NHE3), способствующего реабсорбции до 30 % профильтровавшегося натрия [25–27]. Показано, что при экспериментальном нокауте NHE3 фиксируется угнетение SGLT2, а ингибирование SGLT2 влияет на активность NHE3 [25, 28]. В условиях нормальной гликемии, когда содержание глюкозы в крови не превышает 180 мг/дл, через клубочек фильтруется около 125 мг/мин этого сахара. Когда обе отмеченные величины существен-

но возрастают, это приводит к «сбросу» излишней глюкозы в мочу.

Выяснено, что в условиях СД значительно увеличивается реабсорбция глюкозы. Прирост максимальной реабсорбции может составить 20%, обеспечивая обратное всасывание до 600 г глюкозы в сутки. Этот патофизиологический механизм обеспечивается существенным увеличением экспрессии белка-переносчика SGLT2, что было продемонстрировано как в клинике, так и в эксперименте, а также с помощью моделирования патологического процесса [29, 30]. В результате этого у больных с СД увеличивается в организме содержание Na^+ и воды, что, помимо развития периферических отеков, способствует увеличению сердечной пред- и постнагрузки, а повышение содержания натрия в кардиомиоцитах (КМЦ) обуславливает возможность неблагоприятного влияния на миокард, в частности, повышает риск развития аритмий [4]. Поэтому одним из первых эффектов, зафиксированных в клинических исследованиях, является увеличение натрийуреза, обусловленное угнетением активности натрий-глюкозного котранспортера SGLT2 в проксимальных канальцах почек. Кроме того, было показано, что iSGLT2 способны ингибировать реабсорбцию натрия путем прямого подавления NHE3 в этом отделе нефрона, вероятно, за счет его фосфорилирования [31, 32]. Нерабсорбированная глюкоза, поступающая в нижележащие отделы почечных канальцев, индуцирует развитие умеренного осмотического диуреза на уровне 100–470 мл/сут [7]. Повышенное осмотическое давление, создаваемое нерабсорбированной глюкозой в просвете почечного канальца, нарушает обратное всасывание жидкости через плотные межклеточные контакты на апикальной мембране, снижая вклад парацеллюлярных путей в общую реабсорбцию натрия и воды [33].

Следует отметить, что характер отмеченных натрийуретического и диуретического эффектов существенно отличается от действия, свойственного классическим диуретическим препаратам, хотя количественно вполне сопоставим с некоторыми из них. И действительно, несмотря на изначально близкую величину экскреции натрия и воды, диуретический эффект глифлозинов более кратковременный, не сопровождается существенными потерями калия и сдвигом кислотно-щелочного равновесия. Их длительное применение не приводит к столь серьезным метаболическим сдвигам, как гипергликемия и гиперурикемия, а также, что важно, к активации сим-

патической нервной системы (СНС). Наконец, для традиционных диуретиков не характерно столь выраженное кардиопротективное действие, которое, в конечном счете, проявляется в виде снижения смертности от сердечно-сосудистых причин и частоты госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Чем объяснить такие отличия в действии iSGLT2 и классических диуретиков? По-видимому, это обусловлено рядом причин. Наиболее распространенные диуретики, такие как петлевые и производные бензотиазида, действуют в более дистальных отделах нефрона, угнетая реабсорбцию электролитов в петле Генле и дистальных извитых канальцах соответственно. Что касается глифлозинов – их точка приложения, как уже отмечалось, проксимальный каналец, место, где, наряду с натрием, происходит реабсорбция глюкозы, мочевой кислоты и ряда других метаболитов. Поэтому прямо угнетая их обратное всасывание, iSGLT2 вызывают глюкозурию и урикозурию, уменьшая, тем самым, в отличие от других диуретиков гипергликемию и гиперурикемию. По этой же причине, возможно, диуретический эффект ингибиторов SGLT2 довольно быстро нивелируется, что, как полагают, может быть обусловлено компенсаторным повышением реабсорбции натрия и воды в более дистальных отделах нефрона [33, 34]. Диуретический эффект iSGLT2 в первые дни после начала применения сопровождается уменьшением плазменного объема, что обуславливает гемоконцентрацию и повышение гематокрита на 4–5%. Примерно такая же картина наблюдается и в первые дни после введения петлевых и тиазидовых диуретиков. Однако в случае с классическими мочегонными препаратами падение объема внутрисосудистой жидкости неминуемо вызывает нейрогуморальную активацию, в первую очередь, СНС, что препятствует благоприятному воздействию на сердце и сосуды. При применении же глифлозинов ситуация, очевидно, развивается несколько иначе. Почему натрийурез длится недолго, но гемоконцентрация сохраняется? Недавно возникло предположение, что это объясняется особенностями влияния iSGLT2 на процесс объемной регуляции в организме. Математическое моделирование позволило предположить, что глифлозины воздействуют в основном на объем интерстициальной, а не внутрисосудистой жидкости [35]. С одной стороны, это позволяет уменьшить содержание натрия во внутренних органах, что может быть полезным при ССЗ, в том числе, – при сердечной недостаточности и гипертонической болезни. С другой стороны –

отсутствие существенных изменений внутрисосудистого объема не позволяет резко изменить артериальную перфузию внутренних органов и препятствует активации СНС [36–39]. Косвенным свидетельством, подтверждающим это предположение, является способность ДАПА в условиях длительного введения существенно снижать концентрацию Na^+ в коже пациентов с СД2 [40]. А ранее было показано, что концентрация Na^+ в коже и мышцах положительно коррелирует с риском ССЗ у пациентов с ХБП [41, 42]. И наконец, специально проведенное измерение показало, что 8-недельное лечение тофоглифлозином значительно (на 400 мл) снижало объем интерстициальной жидкости у японцев, страдающих СД2 [43].

2.2. Роль снижения глюкокотоксичности в клетках почечных канальцев

Не вызывает сомнений, что ренопротекция, обеспечиваемая ингибированием почечного транспортера SGLT2, связана, хотя бы отчасти, со снижением уровня глюкозы, поскольку хорошо известно, что улучшение гликемического контроля приводит к уменьшению микроваскулярных осложнений, в том числе ДН [44]. Кроме того, снижение уровня глюкозы ассоциируется с уменьшением глюкокотоксичности и инсулиновой резистентности, факторов, неблагоприятно влияющих на почечную ткань [45]. Установлено, что гипергликемия, ведущая при СД к существенному увеличению почечной реабсорбции Na^+ и глюкозы, обуславливает возникновение повышенной транспортной нагрузки на эпителий. Это приводит к гибели части нефронов и гипертрофии оставшихся с компенсаторным повышением СКФ в начальный период ДН. По-видимому, это связано с тем, что чрезмерная концентрация глюкозы активирует также полиоловый и гексоаминовый пути ее метаболизма, обеспечивая продукцию конечных продуктов гликирования и активацию протеинкиназы С, что вносит вклад в возникновение клубочковой гиперfiltrации [46]. А клубочковая гиперfiltrация, как выяснено, характерна для 75 и 40% пациентов с СД1 и СД2 соответственно [47–49]. Увеличение содержания глюкозы в клетках ПК способствует также развитию воспаления и фиброза, активации окислительного стресса (ОС) с избыточной продукцией активных форм кислорода (АФК). Это индуцирует тубулоинтерстициальное повреждение с возможным вовлечением подоцитов и возникновением протеинурии. Наконец, повышенное содержание Na^+ и глюкозы в клетках ПК обуславливает активацию на базальной мембране

Na^+K^+ -насоса, который обеспечивает переброску попавшего в клетку совместно с глюкозой натрия в интерстиций. Этот процесс требует увеличенных затрат энергии и повышенного потребления кислорода, необходимого для продукции АТФ. В результате в проксимальном нефроне развивается тубулоинтерстициальная гипоксия, приводящая к трансдифференцировке продуцирующих здесь эритропоэтин (ЭП) интерстициальных фибробластов (ФБеро) в миофибробласты (МуоФБ), которые теряют способность продуцировать ЭП, но вместо этого обеспечивают образование профиброгенных сигнальных молекул [3]. Показано также, что недостаток кислорода может привести к активации в почечной ткани индуцируемого гипоксией фактора (HIF) и, как следствие, – к повышению продукции ЭП, обеспечивая увеличение доставки кислорода к органам [50].

Снижение реабсорбции глюкозы при применении iSGLT2 уменьшает, таким образом, локальную глюкокотоксичность. Уменьшение гипоксии почечной коры позволяет миофибробластам редифференцироваться в продуцирующие ЭП клетки. Глифлозины восстанавливают способность фибробластов продуцировать ЭП и, что не менее важно, – ограничивают развитие почечного фиброза [12]. Показано также, что в экспериментах *in vitro* ДАПА индуцировал HIF-1 в ишемизированной почечной ткани мышей и подвергнутых ишемии клетках почечных канальцах человека [51]. Кроме того, 12-недельный прием ДАПА 52 пациентами с ожирением и СД2 приводил к значительному увеличению гематокрита и концентрации гемоглобина, по мнению авторов, за счет выявленного снижения содержания белка гепсидина, известного супрессора эритропоэза, а также транзитного повышения уровня ЭП [52]. Таким образом, лечение глифлозинами приводит к небольшому повышению гематокрита, что увеличивает доставку кислорода к органам и тканям и может способствовать благоприятному исходу ДН.

Так что вряд ли подлежит сомнению, что снижение содержания глюкозы в клетках почечных ПК за счет угнетения активности транспортера SGLT2 уменьшает глюкокотоксичность и ослабляет развитие ДН и начальных стадий ХБП в основном посредством уменьшения транспортной нагрузки на ПК. С этой точкой зрения согласуются данные, полученные на мышах Akita с индуцированным СД1, когда ингибирование SGLT2 снижало уровень глюкозы в крови с 500 до 200 мг/дл пропорционально изменениям гипертрофии канальцев и клубочков, альбуминурии и воспаления. Сходные

результаты были получены и при использовании мышей ob/ob с СД2. Это позволило высказать мнение, согласно которому ингибирование SGLT2 может препятствовать ранней гипертрофии и воспалительный процесс в диабетической почке, главным образом, за счет снижения концентрации глюкозы в крови [53–55].

Вместе с тем, стало очевидным, что ренопротективное действие глифлозинов отнюдь не исчерпывается лишь гликемическим контролем. Во-первых, хорошо известно, что далеко не все противодиабетические препараты обладают благоприятным воздействием на почки, несмотря на существенный сахароснижающий эффект. Во-вторых, было показано, что у пациентов с низким уровнем СКФ iSGLT2 сохраняют нефропротективное действие при практическом отсутствии ослабления глюкозурии. Многочисленные исследования показали, что этим препаратам присуще прямое воздействие на почки, которое может замедлять прогрессирование ДН за счет двух важных механизмов: внутривисцерального гемодинамического воздействия, приводящего к нормализации тубулогломерулярной обратной связи (TGF) и прямого подавления окислительного стресса, воспаления и фиброза, а также стимулирования аутофагии, лизосомально-опосредованного пути деградации, поддерживающего клеточный гомеостаз в почках [2, 30, 56].

2.3. Восстановление тубулогломерулярной обратной связи в нефроне

В нормальных условиях первичная моча поступает из ПК к клеткам юкстагломерулярного аппарата (ЮГА). В ЮГА клетки плотного пятна (macula densa) высвобождают в интерстиций АТФ, где под влиянием аденозинтрифосфатазы происходит образование аденозина, который паракринным путем, стимулируя A_1 аденозиновые рецепторы афферентных почечных артериол, вызывает их констрикцию. С помощью этого механизма осуществляется так называемая тубулогломерулярная обратная связь (TGF), которая способствует стабилизации дистальной доставки NaCl. При этом вазодилатирующий эффект, как результат стимулирующего воздействия аденозина на A_2 -рецепторы афферентных артериол, по-видимому, в регуляции TGF имеет меньшее значение [30].

На начальных стадиях ДН, как уже отмечалось, сопровождается гиперфильтрацией, повышением внутривисцерального давления и увеличением реабсорбции глюкозы и Na^+ в ПК благодаря активации транспортеров SGLT2 и NHE. Это приводит к уменьшению доставки жидкости и электролитов

к клеткам ЮГА и дисбалансу TGF. В результате уменьшается образование аденозина, происходит расширение афферентных почечных артериол, что и обеспечивает повышение внутривисцерального давления и увеличение СКФ.

В 2014 году D.Z. Cherney и соавт. показали, что введение ЭМПА в течение 8 нед на 19% ослабило гиперфильтрацию у 40 пациентов с СД1 [57, 58]. Позднее они же высказали предположение о причинах снижения СКФ сразу после применения iSGLT2 [59]. Согласно этому предположению, ингибирование SGLT2 снижает обеспечиваемую этим переносчиком реабсорбцию Na^+ и глюкозы и, вероятно, NHE3, что ведет к увеличению доставки NaCl и жидкости к клеткам macula densa. Это воспринимается клетками ЮГА как экспансия циркулирующего объема и посредством восстановления TGF вызывает либо констрикцию афферентной, либо дилатацию эфферентной артериол. Первая возможность была сочтена более вероятной, учитывая отсутствие вазодилататоров в моче. Недавно выдвинутая гипотеза получила подтверждение в исследовании K. Kidokoro и соавт., которые в экспериментах на мышях Akita с СД1 определяли гломерулярный гемодинамический эффект ЭМПА с помощью мультифотонной микроскопии *in vivo* и измерения СКФ единичного нефрона. У этих мышей диаметр афферентной артериолы оказался на 50–60% больше по сравнению с контрольными животными без диабета, что ассоциировалось с повышенной СКФ в единичном нефроне. В этих условиях ЭМПА вызывал значительную (на 15%) констрикцию афферентной артериолы в пределах 30 мин после введения, в результате чего снижалось клубочковое давление в соответствующем нефроне. Интересно, что зафиксированный эффект предупреждался на фоне блокады A_1 аденозиновых рецепторов [60]. Таким образом, был сделан вывод, согласно которому повышенное образование аденозина, ведущее к восстановлению TGF, является ключевым механизмом ослабления гиперфильтрации в условиях ингибирования SGLT2 [18].

Снижение альбуминурии вслед за уменьшением внутривисцерального давления является весьма позитивным фактором и уменьшает риск развития ТХПН [45]. Напомним, что крупномасштабные клинические испытания показали, что транзитное снижение гиперфильтрации у пациентов с СД2 является класс-эффектом глифлозинов, характерным для ЭМПА, КАНА и ДАПА, с последующим замедлением снижения СКФ по сравнению с плацебо в условиях длительного ис-

пользования [9, 30, 61]. Важным является то, что снижение СКФ в ответ на ингибирование SGLT2 является обратимым и возвращается к исходному уровню в соответствии с описанным физиологическим механизмом.

2.4. Антиоксидантное и противовоспалительное действие в почечных клетках

Ранее было показано, что экспериментальный нокаут SGLT2 предотвращал клубочковую гиперфильтрацию, но не гипертрофию и повреждение почечной ткани [62]. Так что действия глифлозинов по предотвращению и ослаблению СКФ может быть недостаточно для обеспечения ренопротективного эффекта при ДН. Это указывает на возможную роль дополнительных благоприятных механизмов. Поэтому не следует удивляться обнаруженному эффекту iSGLT2, благодаря которому они минимизируют окислительный стресс (ОС) и стресс эндоплазматического ретикулума (СЭР) в клетках клубочков и ПК, сохраняя целостность подоцитов, ослабляя мезангиальное и тубулоинтерстициальное воспаление, а также фиброз на экспериментальных моделях ДН. Причем отмеченное действие имеет место вне зависимости от влияния этих препаратов на канальцевый транспорт Na^+ и/или глюкозы [56].

Здесь следует отметить, что, кроме гиперфильтрации, возникающей на начальных стадиях ДН, при СД происходят существенные изменения в ионном составе клеток ПК. Повышается активность не только SGLT2, но и других транспортеров, участвующих в трансмембранном переносе Na^+ , в частности NHE3 и эпителиального натриевого канала (ENaC). Одновременно подавляется активность $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATФазы}$, обеспечивающей выход Na^+ в интерстиций. Повышение содержания внутриклеточного Na^+ вынуждает активироваться $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обменники, в том числе на мембранах митохондрий клеток ПК. Это ведет к увеличению концентрации Ca^{2+} в цитоплазме с одновременным ее снижением в митохондриях. Повышение содержания Na^+ и Ca^{2+} в цитоплазме индуцирует ряд сигнальных каскадов, которые обеспечивают нарушение митохондриального гомеостаза, что способствует возникновению и прогрессированию ДН при СД. Уменьшение концентрации Ca^{2+} в митохондриях является важнейшим патофизиологическим звеном и проявляется в ослаблении продукции NADH и NADPH, что, в свою очередь, вызывает истощение АТФ и обуславливает нарушение функции антиоксидантной защиты митохондрий соответственно. Таким образом, изменение содержания ионов Na^+ и Ca^{2+} в цитоплаз-

ме, усиливая ОС и увеличивая образование АФК, способствует развитию ДН [56].

При применении глифлозинов ингибирование SGLT2 в начальных ПК более равномерно распределяет транспортную нагрузку вдоль почечного канальца. Этому же способствует описанное выше снижение СКФ. Данные эффекты iSGLT2 вносят вклад в сохранение митохондриальной функции и метаболизма канальцевых клеток, что само по себе стабилизирует канальцевую функцию и СКФ на более длительный срок. Предварительное исследование на пациентах с СД2 и мышцах Akita с СД1 показало, что в условиях ХБП наблюдается метаболический сдвиг в митохондриях к более активному гликолизу, что проявилось в повышении отношения лактата к пирувату в моче и нивелировалось при использовании iSGLT2 [63]. А прием ДАПА пациентами с СД2 и альбуминурией приводил в сравнении с плацебо к повышению содержания в моче продуктов, указывающих на активизацию митохондриального метаболизма [64]. А эксперименты на мышцах Akita зафиксировали способность ЭМПА снижать накопление в почечной ткани белка p62, давая первое свидетельство того, что ингибирование SGLT2 может усиливать аутофагию в диабетической почке [53].

Аутофагия является одним из основных факторов защиты от ОС и СЭР, обеспечиваемый лизосомами путь деградации, который поддерживает гомеостаз за счет удаления потенциально опасных внутриклеточных метаболитов и рециклинга клеточных компонентов. Усиленный аутофаговый ток очищает цитоплазму от поврежденных органелл, которые являются источником стресса, подавляя воспалительный ответ и нормализуя, тем самым, клеточный гомеостаз, в том числе – и в диабетической почке [65]. Поскольку изначальным эндогенным стимулом аутофагии является состояние голодания, эта важная гомеостатическая функция при СД оказывается подавленной, особенно в почке в условиях избытка питательных веществ при гипергликемии [66]. Активаторами аутофагии при голодании служат пути, триггерами которых являются сенсоры энергетической депривации клеток АМФ-активируемая киназа AMPK и сиртуин1 (SIRT1). AMPK определяет баланс между АТФ и АМФ в цитозоле, SIRT1 является редокс-чувствительным ферментом, деацетилирующим таргетные белки, регулирующие клеточный метаболизм и гомеостаз. Оба фактора действуют в одном направлении и имеют общие мишени [67]. Установлено, что в условиях ХБП активность AMPK и SIRT1 подавляется, способствуя разви-

тию нефропатии. И напротив, их активация сохраняет структуру и функцию почечных клубочков, канальцев и подоцитов на фоне экспериментальной ДН [56]. Оба сенсора при активации являются важными триггерами аутофагии в почке, способствуя образованию и созреванию аутофагосомы, а также слиянию лизосом. Кроме того, эти факторы, по-видимому, независимо от воздействия на аутофаговый ток ингибируют образование АФК и активацию инфламмосомы. Инфламмосома – белковый комплекс, активация которого способствует развитию воспалительной реакции, запуская биохимический каскад, приводящий к некротической гибели клеток [68]. Особая роль принадлежит инфламмосоме NLRP3. Повышение ее активности индуцирует ряд сигнальных каскадов, в том числе – каспазы 1, увеличивающей продукцию таких провоспалительных цитокинов, как IL-1 β и IL-18, а также активацию «белков смерти», что, в конечном счете, и приводит к клеточной гибели. Оказалось, что киназа AMPK подавляет активацию инфламмосомы [69].

Ингибиторы SGLT2, индуцируя потерю глюкозы с мочой и способствуя кетогенезу, воспроизводят биологическое состояние, имитирующее голодание. Это обуславливает активацию AMPK и SIRT1 и стимулирует аутофагию в почечных клетках, как это происходит в ПК почек в условиях экспериментального нокаута SGLT2 [51, 70–72]. Таким образом, усиление под влиянием глифлозинов внутриклеточного сигнализирования, обеспечиваемого AMPK и SIRT1, восстанавливает сниженную активность низкоэнергетических сенсоров, возникающую в условиях ХБП [56]. В экспериментах на клетках диабетических мышей db/db ДАПА проявил выраженные противовоспалительный и противомышечный эффекты, снижая *in vitro* уровень провоспалительных цитокинов за счет подавления активации инфламмосомы NLRP3 [73]. Выявленное действие, по мнению авторов, было обусловлено активацией AMPK, как это ранее было отмечено при использовании КАНА [72] и подтвердилось позднее [74]. А недавно в экспериментах *in vivo* с использованием мышей с ДН описываемый эффект вновь был воспроизведен [71]. Эффекты, зафиксированные *in vitro*, позволили высказать предположение, что обнаруженное действие не было связано с рецепторами SGLT2 и не зависело от уровня окружающей глюкозы [73]. Попутно заметим, что противовоспалительное влияние ЭМПА, обусловленное угнетением инфламмосомы NLRP3, проявлялось у мышей на модели сердечной недо-

статочности и при отсутствии диабета [75]. При этом эффект ЭМПА нивелировался на фоне применения ионофора Ca²⁺. Остается неясным, является ли влияние глифлозинов на NLRP3 прямым или косвенным. Отметим лишь, что кетонный метаболит β -гидроксибутират, как оказалось, является эффективным блокатором воспалительного процесса, опосредуемого NLRP3 [76]. Поскольку iSGLT2 повышают уровень циркулирующего β -гидроксибутирата, представляется возможным, что ряд их благоприятных эффектов могут быть вторичными по отношению к ингибированию инфламмосомы NLRP3 кетонными телами [39]. Исходя из приведенных сведений, следует согласиться с мнением M. Packer [56], согласно которому повышение активности AMPK и SIRT1 может лежать в основе действия глифлозинов по ослаблению ОС и воспаления, что позволяет минимизировать клубочковое и канальцевое повреждение. Не исключено, что это в значительной мере обуславливает процесс предупреждения и прогрессирования ДН.

Таким образом, накапливающиеся клинические и экспериментальные данные не оставляют сомнений в наличии у ингибиторов SGLT2 выраженного нефропротективного эффекта в условиях СД. Это воздействие является результатом многофакторной активности в организме и обеспечивается как системным влиянием посредством гипотензивного, диуретического и натрийуретического эффектов, так и прямой ренопротекцией. При этом лишь некоторые механизмы благоприятного влияния на функцию диабетической почки связаны с осуществлением гликемического контроля, в то время как другие не зависят от него.

И наконец, следует отметить ряд соображений относительно возможности нефропротективного действия глифлозинов у пациентов с ХБП, не страдающих СД. К сожалению, имеющиеся на сегодняшний день скудные сведения не позволяют дать определенный ответ на этот вопрос. Возникли ряд оптимистических предположений относительно возможной клинической эффективности iGLT2 при ХБП у больных с ожирением, гипертоническим нефросклерозом, фокально-сегментарным гломерулосклерозом [18]. Однако экспериментальные данные, которыми мы располагаем, преподнесли пока весьма противоречивые результаты, что, скорее всего, обусловлено неоднородностью экспериментальных моделей. Так, у недиабетических крыс с субтотальной нефрэктомией и клубочковой гиперфилтрацией не было выявлено различий при использовании ДАПА и плаце-

бо в отношении протеинурии, гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза [77]. На мышинной модели ХБП с тубулоинтерстициальным повреждением также не было обнаружено благоприятного влияния ЭМПА в отношении СКФ, маркеров фиброза, канальцевого повреждения и воспаления [78]. В то же время, на протеинурической модели ХБП ДАПА уменьшал количество клубочковых повреждений, протеинурию, повреждение и потерю подоцитов [79]. В другом исследовании люсеоглифлозин на модели острого почечного повреждения ослаблял развитие интерстициального фиброза и почечную гипоксию с параллельным повышением уровня фактора роста эндотелия сосудов [80]. Наконец, в опытах на преддиабетической модели ожирения у крыс ДАПА уменьшал гиперфильтрацию, микроальбуминурию, воспаление и тубулоинтерстициальный фиброз [81]. Что касается клинических испытаний по изучению возможного нефропротективного действия глифлозинов у пациентов с почечной патологией, но без СД, часть из них планируется завершить в 2020–2022 годах [18]. С большим интересом ожидаем их результатов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

- Gaede P, Lund-Andersen H, Parving H-H, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(6):580–591. doi: 10.1056/NEJMoa0706245
- Garofalo C, Borrelli S, Liberti ME et al. SGLT2 inhibitors: nephroprotective efficacy and side effects. *Medicina* 2019;55:268–281. doi: 10.3390/medicina55060268
- Barutta F, Bernardi S, Gargiulo G et al. SGLT2 inhibition to address the unmet needs in diabetic nephropathy. *Diabetic Metab Res Rev* 2019;35(7):e3171. doi: 10.1002/dmrr.3171
- Салухов ВВ, Демидова ТЮ. Эмпаглифлозин как новая стратегия управления исходами у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и высоким кардиоваскулярным риском. *Сахарный диабет* 2016;19(6):494–510. doi: 10.14341/DM8216
- Salukhov VV, Demidova TYu. Empagliflozin as a new management strategy on outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus* 2016;19(6): 494–510. (In Russ.) doi: 10.14341/DM8216
- Мосикян АА, Чжао В, Галанкин ТЛ, Колбин АС. Анализ исследований EMPAREG OUTCOME, LEADER и SUSTAIN-6: возможные механизмы снижения сердечно-сосудистого риска под действием новых сахароснижающих средств. *Клиническая фармакология и терапия* 2017;26(2):77–82
- Mosikyan AA, Chzhao V, Galankin TL, Kolbin AS. Analiz issledovaniy EMPAREG OUTCOME, LEADER i SUSTAIN-6: vozmozhnyie mekhanizmi snizheniya serdechno-sosudistogo riska pod deistviem novikh sakharosnizhayuschikh sredstv. *Clinical pharmacology and therapy* 2017;26(2):77–82
- Кобалава ЖД, Киякбаев ГК. Сахарный диабет 2 типа и сердечно-сосудистые осложнения: можно ли улучшить прогноз назначением сахароснижающих препаратов? *Российский кардиологический журнал* 2018;23(8):79–91. doi: 10.15829/1560-4071-2018-8-79-91
- Kobalava ZhD, Kiyakbaev GK. Type 2 diabetes and cardiovascular complications: is it possible to improve prognosis by glucose lowering therapy? *Russian Journal of Cardiology* 2018;23(8):79–91. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2018-8-79-91
- Кобалава ЖД, Лазарев ПВ, Виллевалде СВ. Ингибиторы SGLT2: обоснование и перспективы применения при сердечной недостаточности. *Кардиология* 2018;58(2):42–54. doi: 10.18087/cardio.2018.2.10087
- Kobalava ZhD, Lazarev PV, Villevalde SV. SGLT2 inhibitors: rationale and perspectives of use in heart failure. *Kardiologiya* 2018;58(2):42–54. (In Russ.) doi: 10.18087/cardio.2018.2.10087
- Шестакова МВ. Исследование DECLARETIMI 58 в контексте EMPAREG OUTCOME и CANVAS. *Сахарный диабет* 2019;22(6):592–601. doi: 10.14341/DM10289
- Shestakova MV. DECLARETIMI 58 trial in the context of EMPAREG OUTCOME and CANVAS. *Diabetes mellitus* 2019;22(6):592–601. (In Russ.) doi: 10.14341/DM10289
- Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in Type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375(4):323–334. doi: 10.1056/NEJMoa1515920
- Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARETIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7(8):606–617. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30180-9
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in Type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377(7):644–657. doi: 10.1056/NEJMoa1611925
- Bonora BM, Avogaro A, Fadini GP. Extraglycemic effects of SGLT2 inhibitors: a review of evidence. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2020;13:161–174. doi: 10.2147/DMSO.S233538
- Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomized clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6(9):691–704. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30141-4
- Cherney DZI, Zinman B, Inzucchi SE et al. Effects of empagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: an exploratory analysis from the EMPAREG OUTCOME randomized, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5(8):610–621. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30182-1
- Bae JH, Park E-G, Kim S et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on renal outcomes in patients with Type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep* 2019;9(1):13009. doi: 10.1038/s41598-019-49525-y
- Heerspink HJ, Kröpelin TF, Hoekman J, de Zeeuw D. Reducing Albuminuria as Surrogate Endpoint (REASSURE) Consortium. Drug-induced reduction in albuminuria is associated with subsequent renoprotection: a metaanalysis. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(8):2055–2064. doi: 10.1681/ASN.2014070688
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B et al. Canagliflozin and renal outcomes in Type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295–2306. doi: 10.1056/NEJMoa1811744
- Dekkers CCJ, Gansevoort RT. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: extending the indication to non-diabetic kidney disease? *Nephrol Dial Transplant* 2020;35(Suppl 1):i33–i42. doi: 10.1093/ndt/gfz264
- Davies M, Chatterjee S, Khunti K. The treatment of type 2 diabetes in the presence of renal impairment: what we should know about newer therapies. *Clin Pharmacol* 2016;8:61–81. doi: 10.2147/CPAA.S82008
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: A patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2015;58(3):429–442. doi: 10.1007/s00125-014-3460-0
- Fioretto P, Zambon A, Rossato M et al. SGLT2 inhibitors and the diabetic kidney. *Diabetes Care* 2016;39(Suppl 2):S165–S171. doi: 10.2337/dcS15-3006
- American Diabetes Association. 11. Microvascular complications and foot care: Standards of Medical Care in Diabetes – 2019. *Diabetes Care* 2019;42(Suppl 1):S124–S138. doi: 10.2337/dc19-S011

23. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2018;61(12):2461–2498. doi: 10.1007/s00125-018-4729-5
24. Davidson JA. SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and renal disease: overview of current evidence. *Postgrad Med* 2019;131(4):251–260. doi: 10.1080/00325481.2019.1601404
25. Pessoa TD, Campos LC, Carraro-Lacroix L et al. Functional role of glucose metabolism, osmotic stress, and sodium-glucose cotransporter isoform-mediated transport on Na⁺/H⁺ exchanger isoform 3 activity in the renal proximal tubule. *J Am Soc Nephrol* 2014;25(9):2028–2039. doi: 10.1681/ASN.2013060588
26. Sha S, Polidori D, Heise T et al. Effect of the sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor canagliflozin on plasma volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2014;16(11):1087–1095. doi: 10.1111/dom.12322
27. Salocinski K, Richards J, All S et al. Transcriptional regulation of NHE3 and SGLT1 by the circadian clock protein Per1 in proximal tubule cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2015;309(11):F933–F942. doi: 10.1152/ajprenal.00197.2014
28. Onishi A, Fu Y, Darshi M et al. Effect of renal tubule-specific knockdown of the Na⁺/H⁺ exchanger NHE3 in Akita diabetic mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2019;317(2):F419–F434. doi: 10.1152/ajprenal.00497.2018
29. Шестакова МВ, Сухарева ОЮ. Глифлозины: особенности сахароснижающего действия и негликемические эффекты нового класса препаратов. *Клиническая фармакология и терапия* 2016;25(2):65–71
- Shestakova MV, Sukhareva OYu. Gliflozins: glucose-lowering and nonglycemic effects of new class of antidiabetic medications. *Clinical pharmacology and therapy* 2016; 25(2):65–71 (In Russ.)
30. Nespoux J, Vallon V. Renal effects of SGLT2 inhibitors: an alternative search. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2020;29(2):190–198. doi: 10.1097/MNH.0000000000000584
31. Fu Y, Gerasimova M, Mayoux E et al. SGLT2 inhibitor empagliflozin increases renal NHE3 phosphorylation in diabetic Akita mice: possible implications for the prevention of glomerular hyperfiltration. *Diabetes* 2014;63(Suppl. 1):A132
32. Packer M. Activation and inhibition of sodium-hydrogen exchanger is a mechanism that links the pathophysiology and treatment of diabetes mellitus with that of heart failure. *Circulation* 2017;136(16):1548–1559. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030408
33. Layton AT, Vallon V, Edwards A. Predicted consequences of diabetes and SGLT2 inhibition on transport and oxygen consumption along a rat nephron. *Am J Renal Physiol* 2016;310(12):F1269–F1283. doi: 10.1152/ajprenal.00543.2015
34. Mima A. Renal protection by sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and its underlying mechanisms in diabetic kidney disease. *Journal of Diabetes and its Complications* 2018;32:720–725. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2018.04.011
35. Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ et al. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A different volume regulation hypothesis. *Diabetes Obes Metab* 2018;20(3):479–487. doi: 10.1111/dom.13126
36. Ansary TM, Nakano D, Nishiyama A. Diuretic effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and their influence on the renin-angiotensin system. *Int J Mol Sci* 2019;20(3):629. doi: 10.3390/ijms20030629
37. Filippatos TD, Lontos A, Papakitsou I, Elisaf MS. SGLT2 inhibitors and cardioprotection: a matter of debate and multiple hypothesis. *Postgrad Med* 2019;131(2):82–88. doi: 10.1080/00325481.2019.1581971
38. Hwang I-C, Cho G-Y, Yoon YE et al. Different effects of SGLT2 inhibitors according to the presence and types of heart failure in type 2 diabetic patients. *Cardiovasc Diabetol* 2020;19(1):69. doi: 10.1186/s12933-020-01042-3
39. Lopaschuk GD, Verma S. Mechanisms of cardiovascular benefits of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors. A state-of-the-Art Review. *JACC Basic Transl Sci* 2020;5(6):632–644. doi: 10.1016/j.jacbs.2020.02.004
40. Karg MV, Bosch A, Kannenkeri D et al. SGLT2-inhibition with dapagliflozin reduces tissue sodium content: A randomised controlled trial. *Cardiovasc Diabetol* 2018;17:5. doi: 10.1186/s12933-017-0654-z
41. Titze J. A different view on sodium balance. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2015;24:14–20. doi: 10.1097/MNH.0000000000000085
42. Schneider MP, Raff U, Kopp C et al. Skin sodium concentration correlates with left ventricular hypertrophy in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:1867–1876. doi: 10.1681/ASN.2016060662
43. Hirose S, Nakajima S, Iwahashi Y et al. Impact of the 8-week administration of Tofogliflozin for glycemic control and body composition in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Intern Med* 2016;55(22):3239–3245. doi: 10.2169/internalmedicine.55.6367
44. Bousageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M et al. Effect of intensive glucose lowering treatment of all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2011;343:d4169. doi: 10.1136/bmj.d4169
45. Tsimihodimos V, Filippatos TD, Elisaf MS. SGLT2 inhibitors and the kidney: Effects and mechanisms. *Diabetes Metab Syndr* 2018;12(6):1117–1123. doi: 10.1016/j.dsx.2018.06.003
46. Chilton RJ. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on the cardiovascular and renal complications of type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2019;1–14. doi: 10.1111/dom.13854
47. Premaratne E, Verma S, Ekinci EI et al. The impact of hyperfiltration on the diabetic kidney. *Diabetes Metab* 2015;41(1):5–17. doi: 10.1016/j.diabet.2014.10.003
48. Tuttle KR. Back to the future: glomerular hyperfiltration and the diabetic kidney. *Diabetes* 2017;66(1):14–16. doi: 10.2337/dbi16-0056
49. De Nicola L, Conte G, Minutolo R. Prediabetes as a precursor to diabetic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2016;67(6):817–819. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.03.411
50. Haase VH. Hypoxia-inducible factors in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;291(2):F271–F281. doi: 10.1152/ajprenal.00071
51. Chang YK, Choi H, Jeong JY et al. Dapagliflozin, SGLT2 inhibitor, attenuates renal ischemia-reperfusion injury. *PLoS One* 2016;11(7):e0158810. doi: 10.1371/journal.pone.0158810
52. Ghanim H, Hejna JM, Abuasheh S et al. Dapagliflozin suppresses plasma hepcidin concentrations. *Diabetes* 2018;67(Suppl. 1):1116–1117. Abstract 1116-p
53. Vallon V, Gerasimova M, Rose MA et al. SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces renal growth and albuminuria in proportion to hyperglycemia and prevents glomerular hyperfiltration in diabetic Akita mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014;306(2):F194–F204. doi: 10.1152/ajprenal.00520.2013
54. Gembardt F, Bartaun C, Jarzebska N et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin ameliorates early features of diabetic nephropathy in BTBR ob/ob type 2 diabetic mice with and without hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014;307(3):F317–F325. doi: 10.1152/ajprenal.00145.2014
55. Novikov A, Vallon V. SGLT2 inhibition in the diabetic kidney – an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2016;25(1):50–58. doi: 10.1097/MNH.0000000000000187
56. Packer M. Interplay of adenosine monophosphate-activated protein kinase/sirtuin-1 activation and sodium influx inhibition mediates the renal benefits of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes: A novel conceptual framework. *Diabetes Obes Metab* 2020;22(5):734–742. doi: 10.1111/dom.13961
57. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation* 2014;129(5):587–597. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005081
58. Skrtic M, Yang GK, Perkins BA et al. Characterisation of glomerular hemodynamic responses of SGLT2 inhibition in patients with type 1 diabetes and renal hyperfiltration. *Diabetologia* 2014;57(12):2599–2602. doi: 10.1007/s99125-014-3396-4
59. Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH et al. Sodium

glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: Cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. *Circulation* 2016;134(10):752–772. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021887

60. Kidokoro K, Cherney DZI, Bozovic A et al. Evaluation of glomerular hemodynamic function by empagliflozin in diabetic mice using in vivo imaging. *Circulation* 2019;140(4):303–315. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037418

61. Perkovic V, Jardine M, Vijapurkar U, Meininger G. Renal effects of canagliflozin in type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin* 2015;31(12):2219–2231. doi: 10.1185/03007995.2015.1092128

62. Terami N, Ogawa D, Tachibana H et al. Long-term treatment with sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, dapagliflozin, ameliorates glucose homeostasis and diabetic nephropathy in db/db mice. *PLoS One* 2014;9(6):e100777. doi: 10.1371/journal.pone.0100777

63. Darshi M, Onishi A, Kim JJ et al. Metabolic reprogramming in diabetic kidney disease can be restored via SGLT2 inhibition [abstract]. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:439

64. Mulder S, Heerspink HJL, Darshi M et al. Effect of dapagliflozin on urinary metabolism in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2019;21(11):2422–2428. doi: 10.1111/dom.13823

65. Yang D, Livingston MJ, Liu Z et al. Autophagy in diabetic kidney disease: regulation, pathological role and therapeutic potential. *Cell Mol Life Sci* 2018;75:669–688. doi: 10.1007/s00018-017-2639-1

66. Liu WJ, Shen TT, Chen RH et al. Autophagy-lysosome pathway in renal tubular epithelial cells is disrupted by advanced glycation end products in diabetic nephropathy. *J Biol Chem* 2015;290(33):20499–20510. doi: 10.1074/jbc.M115.666354

67. Chang C, Su H, Zhang D et al. AMPK-dependent phosphorylation of GAPDH triggers Sirt1 activation and is necessary for autophagy upon glucose starvation. *Mol Cell* 2015;60(6):930–940. doi: 10.1016/j.molcel.2015.10.037

68. Кувачева НВ, Моргун АВ, Хилажева ЕД и др. Формирование инфламмосом: новые механизмы регуляции межклеточных взаимодействий и секреторной активности клеток. *Сибирское медицинское обозрение* 2013;83(5):3–10

Kuvacheva NV, Morgun AV, Hilazheva ED. Inflammasomes forming: new mechanisms of intercellular interactions regulation and secretory activity of the cells. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie* 2013;83(5):3–10 (In Russ.)

69. Bae HR, Kim DH, Park MH et al. beta-Hydroxybutyrate suppresses inflammasome formation by ameliorating endoplasmic reticulum stress via AMPK activation. *Oncotarget* 2016;7(41):66444–66454. doi: 10.18632/oncotarget.12119

70. Vallon V, Rose M, Gerasimova M et al. Knockout of Na-glucose transporter SGLT2 attenuates hyperglycemia and glomerular hyperfiltration but not kidney growth or injury in diabetes mellitus. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013;304(2):F156–F167. doi: 10.1152/ajprenal.00409.2012

71. Inoue MK, Matsunaga Y, Nakatsu Y et al. Possible involvement of normalized Pin1 expression level and AMPK activation in the molecular mechanisms underlying renal protective effects of SGLT2 inhibitors in mice. *Diabetol Metab Syndr* 2019;11:57. doi: 10.1186/s13098-019-0454-6

72. Hawley SA, Ford RJ, Smith BK et al. The Na⁺/glucose cotransporter inhibitor canagliflozin activates AMPK by inhibiting mitochondrial function and increasing cellular AMP levels. *Diabetes* 2016;65(9):2784–2794. doi: 10.2337/db16-0058

73. Ye Y, Bajaj M, Yang H-C et al. SGLT2-2 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):119–132. doi: 10.1007/s10557-017-6725-2

74. Mancini SJ, Boyd D, Katwan OJ et al. Canagliflozin inhibits interleukin-1 β -stimulated cytokine and chemokine secretion in vascular endothelial cells by AMP-activated protein kinase-dependent and independent mechanisms. *Sci Rep* 2018;8(1):5276. doi: 10.1038/s41598-018-23420-4

75. Byrne NJ, Matsumura N, Maayah ZH et al. Empagliflozin blunts worsening cardiac dysfunction associated with reduced NLRP3 (nucleotide-binding domain-like receptor protein 3) inflammasome activation in heart failure. *Circ Heart Fail* 2020;13(1):e006277. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006277

76. Youm YH, Nguyen KY, Grant RW et al. The ketone metabolite beta-hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome mediated inflammatory disease. *Nat Med* 2015;21:263–269. doi: 10.1038/nm.3804

77. Zhang Y, Thai K, Kepecs DM, Gilbert RE. Sodium-glucose linked cotransporter 2 inhibition does not attenuate disease progression in the rat remnant kidney model of chronic kidney disease. *PLoS One* 2016;11(1):e0144640. doi: 10.1371/journal.pone.0144640

78. Ma Q, Steiger S, Anders HJ. Sodium glucose transporter 2 inhibition has no renoprotective effects on non-diabetic chronic kidney disease. *Physiol Rep* 2017;5(7):e13228. doi: 10.14814/phy2.13228

79. Cassis P, Locatelli M, Cerullo D et al. SGLT2 inhibitor dapagliflozin limits podocyte damage in proteinuric nondiabetic nephropathy. *JCI Insight* 2018;3(15):98720. doi: 10.1172/jci.insight.98720

80. Zhang Y, Nakano D, Guan Y et al. A sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor attenuates renal capillary injury and fibrosis by a vascular endothelial growth factor dependent pathway after renal injury in mice. *Kidney Int* 2018;94(3):524–535. doi: 10.1016/j.kint.2018.05.002

81. Jaikumkao K, Pongchaidecha A, Chueakula N et al. Dapagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, shows the progression of renal complications through the suppression of renal inflammation, endoplasmic reticulum stress and apoptosis in prediabetic rats. *Diabetes Obes Metab* 2018;20(11):2617–2626. doi: 10.1111/dom.13441

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.**

Сведения об авторах:

Проф. Зверев Яков Федорович, д-р мед. наук
656038, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. Алтайский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии, профессор. Тел.: (3852)566891, E-mail: zveryasha@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8101-103X

Рыкунова Анна Яковлевна, канд. мед. наук
656038, Россия, г. Барнаул, ул. Чкалова, д. 49. Барнаульский юридический институт, кафедра криминологии, старший преподаватель. Тел.: (3852)379163, E-mail: zveranna@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5889-7071

About the authors:

Prof. Yakov F. Zverev MD, DMedSci
Affiliation: 656038, Russia, Barnaul, Lenin avenue, 40. Altai State Medical University, Department of Pharmacology. Phone: (3852)566-891, E-mail: zveryasha@mail.ru ORCID: 0000-0002-8101-103X

Anna Ya. Rykunova
Affiliation: 656038, Russia, Barnaul, Chkalov st., 49. Barnaul Law Institute, Department of Criminology. Phone: (3852)379163, E-mail: zveranna@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5889-7071

Поступила в редакцию: 20.01.2021

Принята в печать: 14.06.2021

Article received: 20.01.2021

Accepted for publication: 14.06.2021