

© О.Б. Кузьмин, В.В. Белянин, Н.В. Бучнева, Л.Н. Ландарь, С.В. Сердюк, 2021
УДК 616.61 : 616.379-008.64]-08 : 547.455 + 664.162

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-4-33-41

О.Б. Кузьмин, В.В. Белянин, Н.В. Бучнева, Л.Н. Ландарь, С.В. Сердюк*

ИНГИБИТОРЫ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2-ГО ТИПА: НОВЫЙ КЛАСС ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ И НЕДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

Кафедра фармакологии, Оренбургский государственный медицинский университет, г. Оренбург, Россия

РЕФЕРАТ

Ингибиторы почечного натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2) являются новым классом противодиабетических средств, которые недавно внедрены в клиническую практику для лечения больных СД 2-го типа. По данным исследования CREDENCE, включение канаглифлозина в лекарственную терапию пациентов с СД 2-го типа не только обеспечивает адекватный контроль уровня глюкозы в крови, но и оказывает выраженный нефропротективный эффект, который проявляется в значительном снижении риска прогрессирования нарушения функции почек у лиц с С2, С3а и С3б стадиями ХБП. Выявление у ингибиторов SGLT2 нефропротективного действия, не зависящего от их антигипергликемического эффекта, предполагает возможность применения препаратов этого класса для медикаментозной терапии пациентов с ХБП недиабетической этиологии. В обзоре представлены данные клинических исследований, посвященных выяснению участия диуретического эффекта и связанного с ним снижения АД и венозного застоя в почках, улучшения гломерулярной гемодинамики и угнетения активности внутрипочечной РАС в механизме нефропротективного действия этих препаратов. В настоящее время проводятся крупномасштабные исследования DAPA-CKD и EMPA-KIDNEY, результаты которых позволят получить сведения о клинической эффективности и безопасности применения дапаглифлозина и эмпаглифлозина у недиабетических больных с нарушением функции почек разной степени тяжести, включая лиц с С4 стадией ХБП. Первоначальные данные, полученные в исследовании DAPA-CKD, свидетельствуют о том, что дапаглифлозин при добавлении к нефропротективной терапии значительно улучшает почечные исходы не только у больных с СД 2-го типа, но и пациентов с ХБП недиабетического происхождения, включая лиц с гломерулонефритом, гипертонической нефропатией и другими поражениями почек.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, диабетическая нефропатия, недиабетическая нефропатия

O.B. Kuzmin, V.V. Belyanin, N.V. Buchneva, K.N. Landar, S.V. Serdyuk*

SODIUM AND GLUCOSE COTRANSPORTER TYPE 2 INHIBITORS: A NEW CLASS OF DRUGS FOR THE TREATMENT OF DIABETIC AND NON-DIABETIC NEPHROPATHY

Department of pharmacology Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

ABSTRACT

Inhibitors of renal sodium-glucose cotransporter type 2 (SGLT2) are a new class of antidiabetic drugs that have recently been introduced into clinical practice for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. According to CREDENCE study, the inclusion of canagliflozin in drug therapy for patients with type 2 diabetes mellitus not only provides adequate control of blood glucose but also has a pronounced nephroprotective effect, which manifests in a significant reduction in the risk of progression of renal dysfunction in patients with stages 2, 3a and 3b CKD. The identification of nephroprotective effects in SGLT2 inhibitors, which is not related to their antihyperglycemic effect, suggests the possibility of using drugs of this class for drug therapy of patients with CKD of non-diabetic etiology. The review presents the data of clinical studies devoted to elucidating the participation of diuretic action and the associated decrease in blood pressure and venous stasis in the kidneys, improving glomerular hemodynamics and inhibiting the activity of intrarenal RAS in the mechanism of nephroprotective action of these drugs. Large-scale DAPA-CKD and EMPA-KIDNEY studies are currently underway, the results of which will provide information on the clinical efficacy and safety of dapagliflozin and empagliflozin in non-diabetic patients with the impaired renal function of varying severity, including those with stage 4 CKD. Initial data obtained in the DAPA-CKD trial indicated that dapagliflozin, when added to nephroprotective therapy, significantly improves renal outcomes not only in

Контактная информация:

*Кузьмин О.Б. 460000, Россия, г. Оренбург, Парковый пр., д. 7. Оренбургский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии, профессор. Тел.: (8) 9198487679; E-mail: kuzmin.orgma@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3730-3665

Corresponding author:

*Kuzmin O.B. 460000, Russia, Orenburg, Park. av., 7. Orenburg State Medical University, Department of Pharmacology. Phone: (8) 9198487679; E-mail: kuzmin.orgma@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3730-3665

patients with type 2 diabetes but also in patients with CKD of non-diabetic origin, including those with glomerulonephritis, hypertensive nephropathy, and other kidney damage.

Keywords: chronic kidney disease, sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors, diabetic nephropathy, nondiabetic nephropathy

Для цитирования: Кузьмин О.Б., Белянин В.В., Бучнева Н.В., Ландарь Л.Н., Сердюк С.В. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа: новый класс лекарственных средств для лечения диабетической и недиабетической нефропатии. *Нефрология* 2021;25(4):33-41. doi:10.36485/1561-6274-2021-25-4-33-41

For citation: Kuzmin O.B., Belyanin V.V., Buchneva N.V., Landar K.N., Serdyuk S.V. Sodium and glucose cotransporter type 2 inhibitors: a new class of drugs for the treatment of diabetic and non-diabetic nephropathy. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(4):33-41 (In Russ.). doi:10.24884/1561-6274-2021-25-4-33-41

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2) канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин и эртуглифлозин являются препаратами нового класса антигипергликемических средств, которые недавно внедрены в клиническую практику для лечения пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа [1]. Лекарственные препараты этого класса специфически подавляют активность белка-переносчика SGLT2, локализованного в апикальной мембране клеток начальной части проксимальных канальцев (ПК) почек, и увеличивают у больных СД 2-го типа выделение с мочой натрия и глюкозы, которое сопровождается повышением диуреза, умеренным антигипергликемическим эффектом и снижением системного АД [2–4].

Недавно опубликованы данные двух крупных мета-анализов результатов EMPA-REG OUTCOME, программы CANVAS и других плацебо-контролируемых клинических исследований, посвященных оценке влияния длительной терапии ингибиторами SGLT2 на сердечно-сосудистые и почечные исходы у больных с СД 2-го типа. Согласно данным одного из них, включавшего 58 265 пациентов, добавление этих препаратов к обычной лекарственной терапии сопровождается снижением на 27% относительного риска ухудшения диабетической нефропатии, на 30% риска перехода хронической болезни почек (ХБП) в конечную стадию заболевания и на 41% и 51% соответственно рисков прогрессирования микро- и макроальбуминурии [5]. По данным другого мета-анализа, включавшего 38 723 больных с СД 2-го типа, длительное назначение ингибиторов SGLT2 снижает у таких лиц на 33% риск достижения почечной суммарной конечной точки (диализ, пересадка почки, смерть от почечных причин) и на 30% риск перехода ХБП в конечную стадию заболевания. Выявлены также доказательства благоприятного действия этих препаратов на почечные клинические исходы во всех группах больных с нарушенной функцией почек, включая пациентов с С3б стадией ХБП [6].

Результаты этих мета-анализов подтвердили, что ингибиторы SGLT2 не только обеспечивают адекватный контроль уровня глюкозы в крови у пациентов с СД 2-го типа, но и в отличие от других антигипергликемических средств значительно снижают риск развития и прогрессирования ХБП. В связи с этим возникает много новых вопросов, главные из которых – какие механизмы лежат в основе нефропротективного действия ингибиторов SGLT2 у больных с СД 2-го типа и могут ли эти препараты оказывать клинически значимый терапевтический эффект у недиабетических больных с ХБП?

В обзоре представлены результаты клинических исследований, посвященных выяснению различных аспектов механизма нефропротективного действия ингибиторов SGLT2 у пациентов с СД 2-го типа и оценке возможности их применения для лекарственной терапии больных с ХБП недиабетического происхождения.

Нефропротективное действие ингибиторов SGLT2 у больных с сахарным диабетом 2-го типа

Первоначальные данные о высокой нефропротективной активности ингибиторов SGLT2 у больных с СД 2-го типа, полученные в крупномасштабном плацебо-контролируемом исследовании EMPA-REG OUTCOME, были подтверждены затем в исследованиях DECLARE-TIMI 58 и программы CANVAS. В этих клинических исследованиях участвовали пациенты с повышенным риском атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и относительно сохраненной функцией почек, которые в дополнение к обычной лекарственной терапии, включавшей ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС) (80–81% участников), в течение 3–4 лет наблюдения получали эмпаглифлозин или другие исследуемые препараты. Результаты этих исследований показали, что эмпаглифлозин, канаглифлозин и дапаглифлозин не только значительно улучшают у больных с СД 2-го типа сердечно-сосудистые исходы, но и обладают характерным для всего класса ингибиторов SGLT2 выраженным нефропротективным действи-

ем, которое проявляется в существенном снижении риска прогрессирования диабетической нефропатии и смерти от почечных причин (табл. 1).

Наиболее полные сведения о нефропротективных свойствах ингибиторов SGLT2 получены в недавно завершеном исследовании CREDENCE, включавшем 4401 больного СД 2-го типа с СКФ 30–90 мл/мин/1,73 м² и уровнем альбуминурии ≥ 300 –5000 мг/г креатинина мочи. Все пациенты ранее ≥ 4 нед получали ингибиторы ангиотензин I-превращающего фермента (АПФ) или заменяющие их блокаторы АТ₁-ангиотензиновых рецепторов (БРА). Медиана наблюдения составила 2,62 года, так как исследование было остановлено раньше намеченного срока. Включение в медикаментозную терапию канаглифлозина в дозе 100 мг/сут сопровождалось к концу наблюдения по сравнению с группой плацебо снижением на 30% ($p=0,00001$) относительного риска достижения первичного суммарного конечного исхода (удвоение сывороточного креатинина, конечная стадия ХБП, смерть от почечных и сердечно-сосудистых причин). Одновременно было отмечено уменьшение на 34% ($p<0,001$) риска специфической почечной конечной точки (удвоение сывороточного креатинина, конечная стадия ХБП, смерть от почечных причин) и снижение на 32% ($p=0,002$) риска перехода ХБП в конечную стадию заболевания (см. табл. 1). Выраженное нефропротективное действие канаглифлозина сохранялось во всех выделенных группах больных с С2, С3а и С3б стадиями ХБП, достигая максимума в группе пациентов с СКФ 45–60 мл/мин/1,73 м², в которой снижение риска достижения почечной конечной точки составило 53%. Значение отношения альбумин/креатинин мочи в группе канаглифлозина к концу наблюдения было на 31% достоверно ниже, чем в группе плацебо. Профиль безопасности лечения канаглифлозином пациентов с СД 2-го типа с ХБП в этом исследовании не отличался от аналогичных показателей в других клинических исследованиях [14, 15].

Весьма благоприятное действие ингибиторов SGLT2 на альбуминурию получило подтверждение и в исследовании DELIGHT, которое было посвящено сравнительной оценке влияния дапаглифлозина и сахаглиптина, нового антигипергликемического препарата из группы ингибиторов дипептидилпептидазы-4, на динамику отношения альбумин/креатинин мочи у больных СД 2-го типа с ХБП. В него было включено 1187 пациентов с СКФ 25–75 мл/мин/1,73 м² и альбуминурией на уровне 300–3500 мг/г креатинина. Согласно результатам этого исследования, добавление дапа-

глифлозина в дозе 10 мг/сут к стандартной лекарственной терапии, включавшей иАПФ/БРА, вызывает у таких пациентов к концу 24 нед наблюдения снижение отношения альбумин/креатинин мочи на 21% ($p=0,011$) по сравнению с исходным уровнем [16].

Механизмы нефропротективного действия ингибиторов SGLT2

Выявление у ингибиторов SGLT2 выраженно-го нефропротективного действия, отличающего эти препараты от ингибиторов дипептидилпептидазы-4 и других современных противодиабетических средств, предполагает, что в механизм его формирования у больных с СД 2-го типа, помимо умеренного антигипергликемического действия, включаются так же и другие патогенетические факторы. Действительно, препараты этого класса вызывают в организме многочисленные дополнительные фармакологические эффекты, многие из которых могут прямо включаться в механизм, препятствующий развитию и прогрессированию нефропатии не только у пациентов с СД 2-го типа, но и у недиабетических больных с ХБП.

Улучшение системной и гломерулярной гемодинамики

Сейчас становится очевидным, что улучшение почечных клинических исходов при длительном назначении ингибиторов SGLT2 пациентам с СД 2-го типа во многом определяется их благоприятным влиянием на системную и внутрипочечную гемодинамику.

Прежде всего, это касается антигипертензивного действия ингибиторов SGLT2, которое способствует уменьшению почечного перфузионного давления и препятствует повреждению клубочков почек у гипертензивных больных с СД 2-го типа, особенно у лиц с уже сформировавшейся ранее ХБП. Длительный прием этих препаратов сопровождается снижением офисного систолического и диастолического АД в среднем на 4,0 и 1,6 мм рт. ст. [17] и 24-часового амбулаторного систолического и диастолического АД на 3,76 и 1,83 мм рт. ст. соответственно [18]. Механизм антигипертензивного эффекта ингибиторов SGLT2 не вполне ясен, но предполагается, что он, прежде всего, связан с угнетением реабсорбции и избыточной потерей натрия с мочой, которая сдвигает функциональную кривую перфузионное давление/натрийурез в сторону снижения АД для восстановления прессорного натрийуреза и поддержания нормального объема внутрисосудистой жидкости [19, 20]. Свой вклад в этот механизм вносят также подавление активности симпатического отдела вегетативной

Таблица 1 / Table 1

Результаты основных клинических исследований, продемонстрировавших кардиопротективное и нефропротективное действие ингибиторов SGLT2 у больных с сахарным диабетом 2-го типа

The results of the main clinical studies demonstrating the cardioprotective and nephroprotective effects of SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus

Клиническое исследование	Дизайн	Пациенты	Препарат, начальная (максимальная) доза	Клинические сердечно-сосудистые исходы	Клинические почечные исходы
EMPA-REG OUTCOME (Randomized placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin) [7–9]	Мультицентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое Медиана наблюдения 3,1 года	7020 больных с СД 2-го типа с повышенным риском атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний СКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м ² Исходная СКФ 45–59 мл/мин/1,73 м ² у 17,8 % пациентов Исходная СКФ 30–44 мл/мин/1,73 м ² у 7,7 % пациентов 28,7 % пациентов имели МАУ, 11 % – макроальбуминурию	Эмпаглитрозин 10 мг/сут (25 мг/сут) (n=4124) Плацебо (n=2061)	Снижение на 38 % относительного риска смерти от сердечно-сосудистых причин. ОР 0,62 (95 % ДИ, 0,49–0,77) Снижение на 35 % относительного риска госпитализации по поводу ХСН. ОР 0,65 (95 % ДИ, 0,50–0,85), p=0,002	Снижение на 39 % относительного риска суммарной конечной точки (удвоение креатинина сыворотки крови, переход в конечную стадию ХБП, развитие макроальбуминурии, смерть от почечных причин). ОР 0,61 (95 % ДИ, 0,53–0,70), p<0,001 Снижение на 55 % случаев начала заместительной терапии. ОР 0,45 (95 % ДИ, 0,21–0,97), p=0,04 Замедление на 29 % прогрессирования альбуминурии в группе пациентов с макроальбуминурией (95 % ДИ, 10%–44 %), p=0,0048
Программа CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study) [10, 11]	Мультицентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое Медиана наблюдения 2,4 года	10142 больных с СД 2-го типа с повышенным риском атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний Средняя исходная СКФ 76,5 мл/мин/1,73 м ² 80,0 % пациентов получали иАПФ/БРА	Канаглифлозин 100 мг/сут (300 мг/сут) (n=5795) Плацебо (n=4347)	Снижение на 13 % относительного риска смерти от сердечно-сосудистых причин. ОР 0,87 (95 % ДИ, 0,72–1,06) Снижение на 33 % относительного риска госпитализации по поводу ХСН. ОР 0,67 (95 % ДИ, 0,52–0,87)	Снижение на 47 % относительного риска суммарной конечной точки (удвоение креатинина сыворотки крови, переход в конечную стадию ХБП, смерть от почечных причин). ОР 0,53 (95 % ДИ, 0,33–0,84) Замедление на 27 % прогрессирования альбуминурии в группе пациентов с МАУ и макроальбуминурией. ОР 0,73 (95 % ДИ, 0,67–0,79), p=0,02
CREDENCE (Canagliflozin and renal events in diabetes with established nephropathy clinical evaluation) [14, 15]	Мультицентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое Медиана наблюдения 2,62 года	4401 больной с СД 2-го типа с СКФ 30–90 мл/мин/1,73 м ² и отношением альбумин/креатинин мочи 300–5000 мг/г СКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м ² Средняя исходная СКФ 56,2 мл/мин/1,73 м ² Исходная медиана отношения альбумин/креатинин мочи 927 мг/г Все пациенты получали иАПФ/БРА	Канаглифлозин 100 мг/сут (n=2202) Плацебо (n=2199)	Снижение на 20 % относительного риска суммарной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный мозговой инсульт). ОР 0,80 (95 % ДИ, 0,67–0,95), p=0,01 Снижение на 39 % относительного риска госпитализации по поводу ХСН. ОР 0,61 (95 % ДИ, 0,47–0,80), p<0,001	Снижение на 34 % относительного риска суммарной конечной конечной точки (удвоение креатинина сыворотки крови, переход в конечную стадию ХБП, смерть от почечных причин). ОР 0,66 (95 % ДИ, 0,53–0,81), p<0,001 Снижение на 32 % относительного риска перехода в конечную стадию ХБП. ОР 0,68 (95 % ДИ, 0,54–0,86), p=0,002
DECLARE-TIMI-58 (DECLARE-TIMI-58 cardiovascular outcomes trial) [12, 13]	Мультицентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое Медиана наблюдения 4,2 года	17160 больных с СД 2-го типа, включая лиц с повышенным риском атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м ² Средняя исходная СКФ 85,2 мл/мин/1,73 м ² 23,9 % пациентов имели МАУ, 6,9 % – макроальбуминурию 81,3 % пациентов получали иАПФ/БРА	Даплаглитрозин 5 мг/сут (10 мг/сут) (n=8582) Плацебо (n=8578)	Снижение на 17 % относительного риска смерти от сердечно-сосудистых причин и госпитализации по поводу ХСН. ОР 0,83 (95 % ДИ, 0,73–0,95), p=0,005 Снижение на 27 % относительного риска госпитализации по поводу ХСН. ОР 0,73 (95 % ДИ, 0,61–0,88)	Снижение на 24 % относительного риска суммарной конечной точки (снижение исходной СКФ ≥ 40 %, переход в конечную стадию ХБП, смерть от почечных причин). ОР 0,76 (95 % ДИ, 0,67–0,87), p<0,0001 Снижение на 59 % относительного риска перехода в конечную стадию заболевания. ОР 0,41 (95 % ДИ, 0,20–0,82), p=0,012

Примечание. Здесь и в табл. 2: СД – сахарный диабет; ОР – отношение риска; ДИ – доверительный интервал; иАПФ – ингибитор ангиотензин I-превращающего фермента; БРА – блокатор AT1-ангиотензиновых рецепторов; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ХБП – хроническая болезнь почек; МАУ – микроальбуминурия; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.
Note. DM – diabetes mellitus; HR – hazard ratio; DI – confidence interval; iACE – angiotensin 1 converting enzyme inhibitor; ARB – angiotensin 1 receptor blocker; CHF – chronic heart failure; CKD – chronic kidney disease; MAU – microalbuminuria; GFR – glomerular filtration rate.

нервной системы [21], улучшение нарушенной при АГ эндотелиальной функции сосудов [22] и снижение жесткости периферического артериального сосудистого русла, развивающееся при длительном применении препаратов этого класса [23].

Антигипертензивная реакция, возникающая под влиянием ингибиторов SGLT2, не зависит от уровня глюкозы в крови, сохраняется у больных СД 2-типа с неконтролируемой АГ, получающих длительное время иАПФ/БРА, диуретики и другие антигипертензивные средства [24], и способствует поддержанию целевого АД у большинства таких пациентов с СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м² и СКФ <30 мл/мин/1,73 м² [25]. По данным, полученным у 327 больных СД 2-го типа с относительно сохраненной функцией почек, антигипертензивный эффект ингибиторов SGLT2 прямо участвует в формировании антиальбинурического действия этих лекарственных препаратов [26].

Другим благоприятным гемодинамическим эффектом, свойственным ингибиторам SGLT2, является снижение венозного застоя в почках [27]. Этот патологический гемодинамический феномен связан с задержкой жидкости в организме и наиболее часто выявляется у гипертензивных больных ХБП с сопутствующей хронической сердечной недостаточностью, характеризующейся повышенной венозной перегрузкой сердца [28]. Длительный венозный застой вызывает в почках ретроградное увеличение интерстициального и внутриклубочкового давления, локальную гипоксию почечной ткани, ее воспалительное и фибротическое повреждение, которое сопровождается нарастающей альбинурией и резким приростом содержания в крови креатинина и цистатина С [29, 30]. Одной из причин снижения венозного застоя в почках при назначении больным СД 2-го типа ингибиторов SGLT2 является их диуретическое действие, которое тесно связано с уменьшением объема внеклеточной жидкости. Оба этих фармакологических эффекта максимально выражены в первые 3 дня, сохраняются в течение 3 мес и постепенно ослабляются к концу 6-го месяца лечения в результате компенсаторной активации РААС [3, 31].

Ингибиторы SGLT2 вызывают также благоприятный сдвиг в гломерулярной гемодинамике, защищающий клубочки от повреждающего действия повышенного АД. Экспериментальные исследования показывают, что эмпаглифлозин, угнетающий реабсорбцию натрия в ПК и увеличивающий его доставку к macula densa, активирует гомеостатический почечный механизм канальцево-клубочковой обратной связи,

препятствующий избыточной потере натрия из организма. Результатом этого является сужение афферентных артериол, которое препятствует увеличению гломерулярного капиллярного давления, вызывающего склеротическое повреждение клубочков [32]. Клинически этот внутрипочечный гемодинамический эффект ингибиторов SGLT2 проявляется в снижении гиперфилтрации у больных СД 2-го типа с начальной стадией диабетической нефропатии [33].

Подавление активности внутрипочечной ренин-ангиотензиновой системы

Котранспортер натрия и глюкозы 2-го типа, локализованный в клетках начальной части ПК и подоцитах клубочков [34], является объектом нейрогормональной регуляции, в которой участвуют симпатические нервы почек, циркулирующая в крови РААС и внутрипочечная РАС. По данным доклинических исследований, симпатические почечные нервы, оказывая прямое стимулирующее влияние на SGLT2 в клетках ПК [35], не только участвуют в регуляции метаболизма глюкозы в почках, но и прямо включаются в механизм его патологической активации при диабетической [36] и недиабетической нефропатии [37]. Аналогичный стимулирующий эффект характерен и для ангиотензина II (Анг II), основного эффекторного пептида РАС [38, 39]. Не исключено поэтому, что избыточная активность SGLT2 может быть одним из звеньев нейрогормонального механизма, который участвует в повреждении клубочков и околоканальцевого интерстиция не только у пациентов с СД 2-го типа, но и при других почечных заболеваниях, ведущих к развитию и прогрессированию ХБП.

Включение ингибиторов SGLT2 в лекарственную терапию у больных с СД 2-го типа вызывает преходящую активацию циркулирующей РААС, которая сохраняется в течение первых 3 мес наблюдения и возвращается к исходным показателям к концу 6 мес лечения [3, 31]. Между тем, спустя 1 мес после назначения этих препаратов, выделение ангиотензиногена с мочой, отражающее активность внутрипочечной РАС, имеет у таких пациентов тенденцию к снижению с 50,4 до 28,8 мкг/г креатинина ($p=0,19$), несмотря на снижение АД и сохраняющееся увеличение диуреза [40]. Эти данные косвенно указывают на способность ингибиторов SGLT2 подавлять у больных СД 2-го типа избыточную активность внутрипочечной РАС, которая играет ключевую роль в тубулоинтерстициальном повреждении почек. Позднее результаты этих клинических наблюдений были подтверждены в экспериментальных условиях,

когда было показано, что препараты этого ряда прямо тормозят стимулируемую глюкозой продукцию ангиотензиногена в изолированных клетках ПК и препятствуют фибротическому повреждению канальцев почек у животных с моделью СД 2-го типа [41, 42]. Недавно установлено, что ингибиторы SGLT2 способны также эффективно замедлять прогрессирование повреждения почек у животных с моделью недиабетической Анг II-зависимой АГ. Длительное назначение таким животным эмпаглифлозина не только подавляет активность SGLT2 в почке, но и, оказывая выраженный антиоксидантный и противовоспалительный эффекты, существенно замедляет развитие гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза почечной ткани [43].

Клинические исследования эффективности ингибиторов SGLT2 у недиабетических больных с ХБП

Выявление у ингибиторов SGLT2 антигипертензивного действия и других нефропротективных эффектов, не связанных с их антигипергликемическим действием, открывает перспективы применения этих препаратов для лекарственной терапии у больных с ХБП недиабетического происхождения.

В настоящее время проводятся два крупномасштабных клинических исследования, в которых выясняются различные аспекты клинической эффективности и безопасности применения ингибиторов SGLT2 у пациентов с ХБП диабетической и недиабетической этиологии (табл. 2).

Одним из них является исследование DAPA-CKD, в котором в течение 4 лет наблюдения оценивается влияние дапаглифлозина в дозе 10 мг/сут на почечные и сердечно-сосудистые клинические исходы у 4300 недиабетических и диабетических пациентов с С2–С4 стадиями ХБП, получающих стандартную терапию, включающую ингибиторы РАС. По своему составу это исследование существенно отличается от исследования CREDENCE, в котором участвовали только больные с СД 2-го типа с С2–С3 стадиями ХБП и альбуминурией, значительно превышающей 300 мг/г креатинина. Результаты этого исследования позволят не только уточнить особенности нефропротективного действия дапаглифлозина у лиц с СД 2-го типа с ранними стадиями ХБП, но и получить данные относительно влияния этого препарата на почечные исходы у недиабетических больных с более тяжелым нарушением функции почек [44].

Недавно опубликованы первые данные, полученные в исследовании DAPA-CKD у 4304 боль-

ных, рандомизированных в соотношении 1:1 на группу дапаглифлозина и группу плацебо. Среди них 2906 пациентов (68 %) имели диагноз СД 2-го типа и 396 (14 %) – недиабетическую нефропатию различного происхождения. Медиана наблюдения составила 2,4 года. К этому времени установлено, что дапаглифлозин значительно снижает по сравнению с плацебо риск достижения первичной конечной точки (снижение исходной СКФ $\geq 50\%$, переход в конечную стадию ХБП, смерть от почечных причин) как в группе диабетических больных (ОР 0,64; ДИ 0,52–0,79), так и у лиц без СД 2-го типа (ОР 0,50; ДИ 0,35–0,72). Благоприятное действие этого препарата на первичную конечную точку выявлено также в отдельных подгруппах пациентов с диабетической нефропатией (ОР 0,63; ДИ 0,51–0,78), гломерулонефритом (ОР 0,43; ДИ 0,26–0,73), гипертоническим поражением почек (ОР 0,75; ДИ 0,44–1,26) и ХБП от других или неизвестных причин (ОР 0,58; ДИ 0,29–1,19) [45]. Эти данные прямо указывают на то, что дапаглифлозин при добавлении к нефропротективной терапии, включающей иАПФ/БРА, примерно одинаково улучшает риски неблагоприятных почечных исходов у пациентов с диабетической и недиабетической нефропатией, включая лиц с гломерулонефритом, гипертонической нефропатией и другими поражениями почек.

В связи с этим особый интерес представляют результаты исследования EMPA-KIDNEY, которое посвящено выяснению влияния эмпаглифлозина в дозе 10 мг/сут на прогрессирование заболевания почек и сердечно-сосудистые исходы у 6000 недиабетических больных с С2–С4 стадиями ХБП и альбуминурией ≥ 200 мг/г креатинина, длительное время получающих ингибиторы РАС. Медиана наблюдения составляет 3,1 года. Это исследование отличается от исследования CREDENCE включением в состав участников большей группы больных с ХБП недиабетического происхождения с СКФ 20–45 мл/мин/1,73 м² без альбуминурии или с незначительно повышенным уровнем потери альбуминов с мочой. Первичная конечная точка, в отличие от исследования DAPA-CKD, представляет собой суммарный показатель, включающий снижение к концу наблюдения исходной СКФ $\geq 40\%$, переход в конечную стадию ХБП и смерть от почечных и сердечно-сосудистых причин [46]. Подтверждение в этом исследовании высокой клинической эффективности эмпаглифлозина у пациентов с недиабетической нефропатией позволит рассматривать препараты из группы ингибиторов SGLT2 как новый класс нефропротектив-

Таблица 2 / Table 2

Клинические исследования, посвященные оценке клинической эффективности и безопасности применения ингибиторов SGLT2 у недиабетических больных с хронической болезнью почек
Clinical studies evaluating the clinical efficacy and safety of the of SGLT2 inhibitors use in nondiabetic patients with chronic kidney disease

Клиническое исследование	Дизайн	Пациенты	Препарат, доза	Первичная конечная точка	Вторичная конечная точка	Регистрационный номер в ClinicalTrials.gov
DAPA-CKD (Dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in CKD) [44]	Мультицентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое Длительность 4 года	4300 пациентов с C2–C4 стадиями ХБП без или с C2 2-го типа Не >30 % пациентов с C2 2-го типа СКФ 25–75 мл/мин/1,73 м ² Не >10 % пациентов с СКФ >60 мл/мин/1,73 м ² Отношение альбумин/креатинин мочи ≥200 мг/г Все пациенты получают иАПФ/БРА	Дапаглифлозин 10 мг/сут Плацебо	Суммарный показатель, включающий снижение исходной СКФ ≥50 %, переход в конечную стадию ХБП, смерть от почечных причин	Суммарный показатель, включающий смерть от сердечно-сосудистых причин и госпитализацию по поводу ХСН Общая смертность	NC03036150
EMPA-KIDNEY (The study of heart and kidney protection with empagliflozin) [46]	Мультицентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое Медиана наблюдения 3,1 года	6000 недиабетических больных с C2–C4 стадиями ХБП СКФ 20–<45 мл/мин/1,73 м ² СКФ 45–<90 мл/мин/1,73 м ² Отношение альбумин/креатинин мочи ≥200 мг/г Все пациенты получают иАПФ/БРА	Эмпаглифлозин 10 мг/сут Плацебо	Суммарный показатель, включающий переход в конечную стадию ХБП, снижение исходной СКФ ≥40 %, смерть от почечных причин, смерть от сердечно-сосудистых причин	Суммарный показатель, включающий смерть от сердечно-сосудистых причин и госпитализацию по поводу ХСН Госпитализация по всем причинам Общая смертность	NC03594110

ных лекарственных средств для лечения ХБП недиабетического происхождения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ингибиторы SGLT2 являются новым классом противодиабетических лекарственных средств, которые недавно внедрены в клиническую практику для лечения больных с СД 2-го типа. По данным исследования CREDENCE, включение канаглифлозина в медикаментозную терапию пациентов с СД 2-го типа не только обеспечивает адекватный контроль уровня глюкозы в крови, но и оказывает выраженный нефропротективный эффект, который проявляется в значительном снижении риска прогрессирования нарушения функции почек у лиц с C2, C3a и C3b стадиями ХБП. В формировании нефропротективного действия ингибиторов SGLT2 участвуют диуретический эффект и связанное с ним снижение АД и венозного застоя в почках, улучшение гломерулярной гемодинамики и, по-видимому, угнетение активности внутрипочечной PAC. Выявление у ингибиторов SGLT2 нефропротективного действия, не зависящего от их антигипергликемического эффекта, предполагает возможность применения препаратов этого класса для медикаментозной терапии пациентов с ХБП недиабетического происхождения. В настоящее время проводятся крупномасштабные исследования DAPA-CKD и EMPA-KIDNEY, результаты которых позволят получить сведения о клинической эффективности и безопасности применения дапаглифлозина и эмпаглифлозина у недиабетических больных с нарушением функции почек разной степени тяжести, включая лиц с C4 стадией ХБП. Первоначальные данные, полученные в исследовании DAPA-CKD, свидетельствуют о том, что дапаглифлозин при добавлении к нефропротективной терапии значительно улучшает почечные исходы не только у больных с СД 2-го типа, но и у пациентов с недиабетической ХБП, включая лиц с гломерулонефритом, гипертонической нефропатией и другими поражениями почек.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Davies MJ, D'Allesio DA, Fradkin J et al. Management of in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the Euro-

- pean Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2018; 61(12):2461–2498. doi: 10.1007/s00125-018-4729-5
2. Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2015;75(1):33–59. doi: 10.1007/s40265-014-0337-y
 3. Eickhoff MK, Dekkers CCJ, Kramers BJ et al. Effect of dapagliflozin on volume status when added to renin-angiotensin system inhibitors. *J Clin Med* 2019;8(6):pii:E779. doi: 10.3390/jcm8060779
 4. Mazidi M, Rezaie P, Gao HK, Kengne AP. Effect sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors on blood pressure in people with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of 43 randomized control trials with 22528 patients. *J Am Heart Assoc* 2017;6(6):pii:e004007. doi: 10.1161/JAHA.116.004007
 5. Bae JH, Park EG, Kim S et al. Effects of sodium-glucose cotransporter type 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
 6. Neuen BL, Yuong T, Heerspink HJL et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7(1):845–854. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30256-6
 7. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373(22):2117–2128. doi: 10.1056/NEJMoa1504720
 8. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375(18):323–334. doi: 10.1056/NEJMoa1515920
 9. Cherney D, Lund SS, Perkins BA et al. The effect of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibition with empagliflozin on microalbuminuria and microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2016;59(9):1860–1870. doi: 10.1007/s00125-016-4008-2
 10. 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
 11. 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)30141-7
 12. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380(4):347–357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389
 13. Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A et al. Effect of dapagliflozin on the development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomized trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7(8):606–617. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30180-9
 14. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380(24):2295–2306. doi: 10.1056/NEJMoa1811744
 15. Weir MR, McCullough PA, Buse JB, Anderson J. Renal and cardiovascular effects of sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: perspectives on the canagliflozin and renal events in diabetes with established nephropathy clinical evaluation trial results. *Am J Nephrol* 2020;51(4):276–288. doi: 10.1159/000506533
 16. Pollock C, Stefansson B, Reyner D et al. Albuminuria-lowering effect of dapagliflozin alone and in combination with saxagliptin and effect of dapagliflozin and saxagliptin on glycaemic control in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (DELIGHT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7(6):429–441. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30086-5
 17. Baker WL, Smyth LR, Riche DM et al. Effects of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Hypertens* 2014;8(4):262–275. doi: 10.1016/j.jash.2014.01.007
 18. Baker WL, Buckley LF, Kelly MS et al. Effects of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors on 24-hour ambulatory blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2017;6(5):pii: e005686. doi: 10.1161/JAHA.117.005686
 19. Kim S, Jo CH, Kim GH. Effects of empagliflozin on non-diabetic salt-sensitive hypertension in uninephrectomized rats. *Hypertens Res* 2019;42(12):1905–1915. doi: 10.1038/s41440-019-0326-3
 20. Кузьмин ОБ, Бучнева НВ, Пугаева МО. Почечные гемодинамические механизмы формирования гипертонической нефропатии. *Нефрология* 2009;13(4):28–36
 21. Kuzmin OB, Buchneva NV, Pugaeva MO. Renal hemodynamic mechanisms development of the hypertensive nephropathy. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2009;13(4):28–36. (In Russ.) doi: 10.24844/1561-6274-2009-13-4-28-36
 22. Jordan J, Tank J, Heusser K et al. The effect of empagliflozin on muscle sympathetic nerve activity in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Soc Hypertens* 2017;11(9):604–612. doi: 10.1016/j.jash.2017.07.005
 23. Shigiyama F, Kumashiro N, Miyagi M et al. Effectiveness of dapagliflozin on vascular endothelial function and glycaemic control in patients with early-stage type 2 diabetes mellitus: DEFENCE study. *Cardiovasc Diabetol* 2017;16(1):84. doi: 10.1186/s12933-017-0564-0
 24. Ramirez AJ, Sanchez MJ, Sanchez RA. Diabetic patients with essential hypertension treated with amiloride: blood pressure and arterial stiffness effects of canagliflozin or perindopril. *J Hypertens* 2019;37(3):636–642. doi: 10.1097/HJH.0000000000001907
 25. Kario K, Okada K, Kato M et al. 24-hour blood pressure-lowering effect of an SGLT2 inhibitor in patients with diabetes and uncontrolled nocturnal hypertension: results from the randomized, placebo-controlled SACRA study. *Circulation* 2019;139(18):2089–2097. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037076
 26. Cherney DZI, Cooper ME, Tikkanen I et al. Pooled analysis of phase III trials indicate contrasting influences of renal function on blood pressure, body weight, and HbA1c reduction with empagliflozin. *Kidney Int* 2018;93(1):231–244. doi: 10.1016/j.kint.2017.06.017
 27. Kobayashi K, Toyoda M, Kaneyama N et al. Relation between blood pressure management and renal effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in diabetic patients with chronic kidney disease. *J Diabetes Res* 2019;9415313. doi: 10.1155/2019/9415313
 28. Koriyama S. A potential mechanism of cardiorenal protection with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: amelioration of renal congestion. *Kidney Blood Press Res* 2019;44(4):449–456. doi: 10.1159/000501081
 29. Afsar B, Ortiz A, Covic A et al. Focus on renal congestion in heart failure. *Clin Kidney J* 2016;9(1):39–47. doi: 10.1093/cjk/sfv124
 30. Cops J, Mullens W, Verbrugge FH et al. Selective abdominal venous congestion to investigate cardiorenal interactions in a rat model. *PloS One* 2018;13(5):e0197687
 31. Cops J, Mullens W, Verbrugge FH et al. Selective abdominal venous congestion induces adverse renal and hepatic morphological and functional alterations despite a preserved cardiac function. *Sci Rep* 2018;8(1):17757. doi: 10.1038/s41598-018-36189-3
 32. Schork A, Saynisch J, Vosseler A et al. Effect of SGLT2 inhibitors on body composition, fluid status and renin-angiotensin-aldosterone system in type 2 diabetes: a prospective study using bioimpedance spectroscopy. *Cardiovasc Diabetol* 2019;18(1):46. doi: 10.1186/s12933-019-0852-y
 33. Cheney 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
 34. Fioretto P, Zamboni A, Rossato M et al. SGLT2 inhibitors and the diabetic kidney. *Diabetes Care* 2016;39 Suppl 2: S165–S171. doi: 10.2337/dcS15-3006
 35. Cassis P, Locatelli V, Cerullo D et al. SGLT2 inhibitor dapagliflozin limits podocytes damage in proteinuric nondiabetic

nephropathy. *JCI Insight* 2018;3(15):pii:98720. doi: 10.1172/jci.insight.98720

35. Rahman A, Fujisawa Y, Nakano D et al. Effect of selective SGLT2 inhibitor luseogliflozin on circadian rhythm of sympathetic nervous function and locomotor activities in metabolic syndrome rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2017;44(4):522–525. doi: 10.1111/1440-1681.12725

36. Matthews VB, Elliot RH, Rudnicka C et al. Role of the sympathetic nervous system in regulation of the sodium glucose cotransporter 2. *J Hypertens* 2017;35(10):2059–2068. doi: 10.1097/HJH.0000000000001434

37. Wan N, Fujisawa Y, Kobara H et al. Effect of an selective SGLT2 inhibitor on the salt sensitivity of blood pressure and sympathetic nerve activity in nondiabetic model of chronic kidney disease. *Hypertens Res* 2020;43(6):492–499. doi: 10.1038/s41440-020-0410-8

38. Bautista R, Manning R, Martinez F et al. Angiotensin-II dependent increased expression of Na⁺ glucose cotransporter in hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;286(1):F127–F133. doi: 10.1152/ajprenal.00113.2003

39. Reyes-Pardo H, Bautista R et al. Role of sodium/glucose cotransporter inhibition on a rat model of angiotensin II-dependent kidney damage. *BMC Nephrol* 2019;20(21):292. doi: 10.1186/s12882-019-1490-z

40. Yoshimoto T, Furuki T, Kobori H et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on urinary excretion of intact and total angiotensinogen in patients with type 2 diabetes. *J Investig Med* 2017;65(7):1057–1061. doi: 10.1136/jim-2017-000445

41. Woods TC, Satou R, Miyata K et al. Canagliflozin prevents angiotensinogen augmentation and mitigates kidney injury in mouse model of type 2 diabetes mellitus. *Am J Nephrol* 2019;49(4):331–342. doi: 10.1159/000499597

42. Satou R, Cypress MW, Woods TC et al. Blockade of sodium-glucose cotransporter 2 suppresses high glucose-induced angiotensinogen augmentation in renal proximal tubular cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2020;318(1):F67–F75. doi: 10.1152/ajprenal.00402.2019

43. Castoldi G, Carletti R, Ippolito S et al. Renal antifibrotic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in angiotensin II-dependent hypertension. *Am J Nephrol* 2020;51(2):119–129. doi: 10.1159/000505144

44. Heerspink HJL, Stefansson BV, Chertow GM et al. Rationale and protocol of the dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35(2):274–282. doi: 10.1093/ndt/gfz290

45. Wheeler DC, Stefansson BV, Jongs N et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9(1):22–31. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30369-7

46. Herrington WG, Preiss D, Haynes R et al. The potential for improving cardio-renal outcomes by sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in people with chronic kidney disease: a rationale for the EMPA-KIDNEY study. *Clin Kidney J* 2018;11(6):749–761. doi: 10.1093/cjk/sty090

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

Сведения об авторах:

Проф. Кузьмин Олег Борисович, д-р мед. наук
460000, Россия, г. Оренбург, Парковый пр., д. 7. Оренбургский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии. Тел.: (8) 9198487679; E-mail: kuzmin.orgma@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3730-3665

Белянин Виталий Васильевич, канд. мед. наук
460000, Россия, г. Оренбург, Парковый пр., д. 7. Оренбургский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии. Тел.: (8) 9128442604; E-mail: vitbelya@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-1981-179X

Бучнева Наталья Викторовна, канд. мед. наук
460000, Россия, г. Оренбург, Парковый пр., д. 7. Оренбургский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии. Тел.: (8) 9878703415; E-mail: buzap@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-4431-9641

Ландарь Лариса Николаевна, канд. мед. наук
460000, Россия, г. Оренбург, Парковый пр., д. 7. Оренбургский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии. Тел.: (8) 9510385128; E-mail: landar@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5021-5964

Сердюк Светлана Владимировна, канд. мед. наук
460000, Россия, г. Оренбург, Парковый пр., д. 7. Оренбургский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии. Тел.: (8) 9510385128; E-mail: chubsvet@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4864-5513

About authors:

Prof. Oleg B. Kuzmin, MD, PhD, DMedSci
460000, Russia, Orenburg, Park. av., 7. Orenburg State Medical University, Department of Pharmacology. Phone: (8) 9198487679; E-mail: kuzmin.orgma@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3730-3665

Vitaliy V. Belyanin, PhD
460000, Russia, Orenburg, Park. av., 7. Orenburg State Medical University, Department of Pharmacology. Phone: (8); 9128442604; E-mail: vitbelya@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-1981-179X

Nataliya V. Buchneva, PhD
460000, Russia, Orenburg, Park. av., 7. Orenburg State Medical University, Department of Pharmacology. Phone: (8) 9878703415; E-mail: buzap@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-4431-9641

Larisa N. Landar, PhD
460000, Russia, Orenburg, Park. av., 7. Orenburg State Medical University, Department of Pharmacology. Phone: (8) 9510385128; E-mail: landar@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5021-5964

Svetlana V. Serdyuk, PhD
460000, Russia, Orenburg, Park. av., 7. Orenburg State Medical University, Department of Pharmacology. Phone: (8) 9325438459; E-mail: chubsvet@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4864-5513

Поступила в редакцию: 24.03.2021

Принята в печать: 14.06.2021

Article received: 24.03.2021

Accepted for publication: 14.06.2021