

# ТОЧКА ЗРЕНИЯ

## Метаболическое перепрограммирование как основа кардио- и нефропротективных эффектов ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа

Куручкина О. Н.<sup>1\*</sup>, Коротков Д. А.<sup>2</sup>, Сажина А. С.<sup>1</sup>, Богомолов А. Н.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Сыктывкарский государственный университет имени Питирима Сорокина, Сыктывкар, Россия

<sup>2</sup>Клинический кардиологический диспансер, Сыктывкар, Россия

<sup>3</sup>Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, Санкт-Петербург, Россия

В последние годы было показано, что ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (НГЛТ 2), препараты для лечения сахарного диабета 2 типа, значительно улучшают метаболические показатели и оказывают протективное действие на почки и сердце не только у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Результаты новых исследований указывают на то, что в прогрессировании хронической сердечной недостаточности (ХСН) и хронической болезни почек (ХБП) участвует метаболическое перепрограммирование, заключающееся в ухудшении энергетического обмена в сердце в результате несоответствия между поглощением глюкозы и ее окислением, приводящего к накоплению глюкозо-6-фосфата (G6P), гликогена и активации пентозофосфатного пути. Описанный избыток питательных веществ активирует мишень рапамицина (mTOR) млекопитающих, тем самым способствуя развитию патологического ремоделирования миокарда, и в то же время подавляет сенсоры дефицита питательных веществ SIRT1, AMPK и PGC-1 $\alpha$ , что сопровождается митохондриальной дисфункцией, усилением окислительного стресса и снижением окисления жирных кислот. Аналогичные процессы происходят в проксимальных извитых канальцах почек при ХБП, что приводит к дисфункции почек, альбинурии и интерстициальному фиброзу. Ингибиторы НГЛТ 2 подавляют реабсорбцию натрия и глюкозы в проксимальных канальцах, что приводит к увеличению экскреции глюкозы с мочой и умеренному осмотическому диурезу и натрийурезу. Дефицит питательных веществ в результате экскреции глюкозы способствует активации AMPK, которая участвует в регуляции биогенеза митохондрий путем стимуляции PGC-1 $\alpha$ , стимулирует катаболический метаболизм и активирует аутофагию, ингибируя mTORC1, что сопровождается противовоспалительным эффектом, снижением окислительного стресса и апоптоза и усилением аутофагии. Указанные процессы сопровождаются снижением артериального давления и уменьшением нагрузки на миокард, с одновременным снижением тонуса симпатической нервной системы. Прием ингибиторов НГЛТ 2 сопровождается нормализацией тубуло-гломерулярной обратной связи и снижением гиперфильтрации, что благотворно влияет на клубочковую гемодинамику, а также стимуляцией эритропоэза в результате имитации системной гипоксии. Описанные процессы могут служить основой кардиопротективного и нефропротективного эффектов ингибиторов НГЛТ 2.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, метаболическое перепрограммирование, ингибитор НГЛТ 2, нефропротекция, кардиопротекция.



**Для цитирования:** Куручкина О. Н., Коротков Д. А., Сажина А. С., Богомолов А. Н. Метаболическое перепрограммирование как основа кардио- и нефропротективных эффектов ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(2):258-264. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3014. EDN UZLIJY

### Metabolic reprogramming as the basis for sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors cardio- and nephroprotective effect

Kurochkina O. N.<sup>1\*</sup>, Korotkov D. A.<sup>2</sup>, Sazhina A. S.<sup>1</sup>, Bogomolov A. N.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Pitirim Sorokin Syktyvkar State University, Syktyvkar, Russia

<sup>2</sup>Clinical Cardiological Dispensary, Syktyvkar, Russia

<sup>3</sup>St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, St. Petersburg, Russia

In recent years, it has been shown that sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors (SGLT2), drugs for type 2 diabetes mellitus treatment, significantly improve metabolic parameters and have protective effect on the kidneys and heart not only in patients with type 2 diabetes mellitus. New research indicates that the progression of chronic heart failure (CHF) and chronic kidney disease (CKD) involves metabolic reprogramming, which consists of a deterioration in energy metabolism in the heart as a result of a mismatch between glucose uptake and its oxidation, leading to the accumulation of glucose-6-phosphate (G6P), glycogen and activation of the pentose phosphate pathway. This nutrient excess activates the mammalian target of rapamycin (mTOR), thereby promoting pathological myocardial remodeling, and at the same time suppresses the nutrient deficiency sensors SIRT1, AMPK and PGC-1 $\alpha$ , which is accompanied by mitochondrial dysfunction, increased oxidative stress and decreased fatty acid oxidation. Similar processes occur in the proximal convoluted tubules of the kidneys in CKD, leading to renal dysfunction, albuminuria, and interstitial fibrosis. SGLT2 inhibitors inhibit the reabsorption of sodium and glucose in the proximal tubule, which leads to increased urinary glucose excretion and moderate osmotic diuresis and natriuresis. Nutrient deficiency resulting from glucose excretion promotes the activation of AMPK, which is involved in the regulation of mitochondrial biogenesis by stimulating PGC-1 $\alpha$ , stimulates catabolic metabolism and activates autophagy by inhibiting mTORC1, which is accompanied by anti-inflammatory effects, reduced oxidative stress and apoptosis and increased autophagy. These processes are accompanied by a decrease in blood pressure and a decrease in the load on the myocardium, with a simultaneous decrease in the tone of the sympathetic nervous system. Taking SGLT2 inhibitors is accompanied by normalization of tubuloglomerular feedback and a decrease in hyperfiltration, which has a beneficial effect on glomerular hemodynamics, as well as stimulation of erythropoiesis as a result of simulating systemic hypoxia. The described processes may serve as the basis for the cardioprotective and nephroprotective effects of SGLT2 inhibitors.

**Keywords:** chronic heart failure, chronic kidney disease, metabolic reprogramming, SGLT2 inhibitor, nephroprotection, cardioprotection.

**For citation:** Kurochkina O. N., Korotkov D. A., Sazhina A. S., Bogomolov A. N. Metabolic reprogramming as the basis for sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors cardio- and nephroprotective effect. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(2):258-264. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3014. EDN UZLIJY

## Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является финалом сердечно-сосудистого континуума, вследствие чего она характеризуется увеличением риска сердечно-сосудистой и общей смерти [1, 2]. В последние десятилетия наблюдается рост новых случаев заболеваний, являющихся причинами ХСН, что привело к увеличению частоты ее встречаемости в популяции: так, по данным исследования ЭПОХА-ХСН, распространенность ХСН в Российской Федерации в течение 20-летнего периода наблюдения увеличивалась с 6,1 до 8,2% [3]. Известным сопутствующим и патогенетически связанным с ХСН заболеванием является хроническая болезнь почек (ХБП); исследования показывают, что у пациентов с ХБП риск возникновения ХСН в три раза выше, чем у пациентов без ХБП, при этом темп прогрессирования ХБП ускоряется по мере снижения функции почек [4, 5]. Терапия, рекомендованная пациентам с симптоматической ХСН и сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), включает в себя ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или антагонисты рецепторов ангиотензина II или валсартан+сакубитрил, бета-адреноблокаторы, антагонисты альдостерона и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (НГЛТ 2) в составе комбинированной терапии [6, 7]. Информации о механизмах кардио- и нефропротективного действия ингибиторов НГЛТ2 недостаточно.

Цель статьи — оценка роли метаболического перепрограммирования в обеспечении кардио- и нефропротективных эффектов ингибиторов НГЛТ 2. Проведен несистематический обзор, в который включена 51 статья, опубликованная на русском и английском языках с 2018 г. по 25.01.2024 г. В этом обзоре мы обобщаем информацию о нормальном энергетическом обмене в сердце и почках, и метаболическом перепрограммировании, связанном с ХСН и ХБП, а также кардио- и нефропротективных эффектах ингибиторов НГЛТ 2 при этих заболеваниях, связанных с метаболическим перепрограммированием и путями восприятия питательных веществ.

В недавних крупномасштабных клинических исследованиях было показано, что ингибиторы НГЛТ 2, изначально созданные как противодиабетические препараты, улучшают функцию сердца и почек у пациентов с ХСН, независимо от наличия или отсутствия сахарного диабета 2 типа [8, 9]. Исследование EMPEROR-Preserved включало 5988 пациентов

с ХСН II-IV функциональных классов и ФВ ЛЖ более 40% [10]. В течение 26,2 месяцев случаи сердечно-сосудистой смерти (ССС) или госпитализации наблюдались у 13,8% пациентов в группе эмпаглифлозина и у 17,1% в группе плацебо (отношение рисков [ОР] 0,79;  $p < 0,001$ ), при этом у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и без него эмпаглифлозин снижал количество госпитализаций по поводу ХСН, но не было различий в смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. В исследовании DELIVER с участием 6263 пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ  $> 40\%$  в течение 2,3 года общее количество событий и тяжесть симптомов были ниже в группе дапаглифлозина, чем в группе плацебо [11]. Так, первичный исход (ухудшение сердечной недостаточности или СССР) возник у 16,4% пациентов в группе дапаглифлозина и у 19,5% в группе плацебо (ОР 0,82;  $p < 0,001$ ); ухудшение ХСН наблюдалось у 11,8% пациентов в группе дапаглифлозина и у 14,5% в группе плацебо (ОР 0,79); СССР произошла у 7,4% пациентов и 8,3%, соответственно (ОР 0,88); эффекты не зависели от статуса сахарного диабета 2 типа и ФВ ЛЖ. У 1151 пациентов с улучшившейся ФВ ЛЖ частота событий была такой же, как и у участников с постоянной ФВ более 40% [12]. Метаанализ, объединивший данные EMPEROR-Preserved и DELIVER, подтвердил снижение комбинированной конечной точки на 20% во всем диапазоне ФВ ЛЖ, в том числе снижение госпитализации по поводу ХСН на 26% [13]. Результаты этих исследований нашли свое отражение в обновлении Европейских клинических рекомендаций по диагностике и лечению ХСН от 2023 года, где было рекомендовано назначение ингибиторов НГЛТ 2 пациентам с умеренно сниженной и сохранной ФВ ЛЖ в целях снижения риска госпитализации по поводу ХСН и снижения СССР [14].

Что касается исследований почечных исходов, то здесь ингибиторы НГЛТ 2 также продемонстрировали свое преимущество. Исследование "Dapagliflozin and the prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease" (DAPA-CKD) включало 4304 участника с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) от 25 до 75 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и соотношением альбумина и креатинина в моче от 200 до 5000. В течение 2,4 года первичный исход, включавший снижение СКФ не менее 50%, терминальную стадию заболевания почек или смерть от почечных или сердечно-сосудистых причин, произошел у 9,2% участников в группе дапаглифлозина и у 14,5% в группе плацебо (ОР 0,61; 95% доверительный интервал [ДИ] от 0,51

до 0,72;  $p < 0,001$ ). Смерть наступила у 4,7% участников в группе дапаглифлозина и у 6,8% больных в группе плацебо (ОР 0,69; 95% ДИ от 0,53 до 0,88;  $p = 0,004$ ). Исследование было досрочно прекращено из-за его явного "подавляющего эффекта" на снижение достижения первичной конечной точки в группе дапаглифлозина – на 39%. Отношение рисков для совокупности устойчивого снижения расчетной СКФ не менее 50%, терминальной стадии заболевания почек или смерти от почечных причин составило 0,56 (95% ДИ от 0,45 до 0,68;  $P < 0,001$ ), а риск Коэффициент смертности от сердечно-сосудистых причин или госпитализации по поводу сердечной недостаточности составил 0,71 (95% ДИ от 0,55 до 0,92;  $P = 0,009$ ). Эти эффекты были одинаковыми для всех уровней функции почек и альбуминурии, при этом дапаглифлозин был более эффективен у пациентов, не страдающих диабетом, с большим эффектом на первичную конечную точку (ОР [95% ДИ] 0,50 [0,35-0,72]) [15]. В EMPA-KIDNEY было включено 6609 пациентов с ХБП, у которых СКФ составляла от 20 до 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, или от 45 до 90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> с отношением альбумина к креатинину в моче не менее 200 [16]. В течение в среднем 2 года наблюдения прогрессирование заболевания почек или ССС наблюдались у 13,1% пациентов в группе эмпаглифлозина и у 16,9% участников в группе плацебо (ОР 0,72; 95% ДИ от 0,64 до 0,82;  $p < 0,001$ ); результаты не зависели от наличия диабета или уровня СКФ. Частота госпитализаций по любой причине была ниже в группе эмпаглифлозина, чем в группе плацебо (ОР 0,86; 95% ДИ от 0,78 до 0,95;  $p = 0,003$ ), но не наблюдалось различий между группами в отношении госпитализации по поводу сердечной недостаточности или ССС или смерти по любой причине. Терапия эмпаглифлозином привела к более низкому риску прогрессирования ХБП или ССС, чем плацебо (ОР [95% ДИ] = 0,72 [0,64-0,82]); эффект препарата сохранялся у пациентов с тяжелой ХБП (СКФ 20-30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), окончательно подтвердив, что даже в этой категории пациентов есть польза от назначения ингибиторов НГЛТ 2 [16]. Недавний метаанализ 13 РКИ с участием 90413 пациентов, выполненный под руководством "Консорциума кардиоренальных исследователей метаанализа ингибиторов НГЛТ 2" (SMART-C) показал, что назначение ингибиторов НГЛТ 2 снижало риск прогрессирования заболевания почек на 37% (ОР 0,63, 95% ДИ 0,58-0,69) у пациентов с диабетом и без него [17]. Ингибиторы НГЛТ 2 снижали риск острого повреждения почек на 23% (0,77, 0,70-0,84), риск ССС или госпитализации по поводу сердечной недостаточности на 23% (0,77, 0,74-0,81); снижали риск ССС (0,86, 0,81-0,92), но незначительно снижали риск несердечно-сосудистой смерти (0,94, 0,88-1,02). Для всех исходов ОР были одинаковыми у пациентов с диабетом и без него и не зависели от исходного среднего значения СКФ. Таким

образом, данные рандомизированных контролируемых исследований подтверждают целесообразность использования ингибиторов НГЛТ 2 для снижения риска прогрессирования заболевания почек и острого повреждения почек у пациентов с ХБП, независимо от статуса диабета, первичного заболевания почек или функции почек, что определяет сдвиг парадигмы в лечении данной категории пациентов.

Впечатляющая клиническая эффективность ингибиторов НГЛТ 2 ставит резонный вопрос, какими механизмами обусловлены неожиданные протективные эффекты, явно выходящие за рамки их сахароснижающего действия, у пациентов с ХСН и ХБП. В этой связи, на наш взгляд, представляет особый интерес новая информация о том, что ингибиторы НГЛТ 2 способствуют перестройке метаболических процессов в сердце и почках в направлении имитации голодания, включающей метаболическое переключение с углеводов на другие энергетические субстраты, а так же регулируют пути восприятия питательных веществ, что может частично объяснить защитные кардиоренальные эффекты ингибиторов НГЛТ 2 [18].

Цель статьи – оценка роли метаболического перепрограммирования в обеспечении кардио- и нефропротективных эффектов ингибиторов НГЛТ 2.

Проведен несистематический обзор, в который включены оригинальные исследования (клинические и экспериментальные) и метаанализы, опубликованные на русском и английском языках с 2018 г. по 25.01.2024 г. Обобщена информация о нормальном энергетическом обмене в сердце и почках, и метаболическом перепрограммировании, связанном с ХСН и ХБП, а также кардио- и нефропротективных эффектах ингибиторов НГЛТ 2 при этих заболеваниях, связанных с метаболическим перепрограммированием и путями восприятия питательных веществ.

## Механизмы действия ингибиторов НГЛТ 2

НГЛТ 2 – высокопроизводительный котранспортер натрия и глюкозы, расположенный проксимальных канальцах почек, ответственный за реабсорбцию более 90% отфильтрованной глюкозы; после реабсорбции глюкоза транспортируется через GLUT на базолатеральной мембране и попадает в кровоток [19].

Известные на сегодняшний день механизмы, лежащие в основе кардиоренальных эффектов ингибиторов НГЛТ 2, многогранны. Исследования показывают, что назначение ингибиторов НГЛТ 2 приводит к опосредованной аденозином дилатации эфферентных артериол даже у пациентов с эффективным ингибированием ренин-ангиотензиновой системы [20]. Ингибиторы НГЛТ 2 подавляют реабсорбцию натрия и глюкозы в проксимальных канальцах, что приводит к увеличению экскреции глюкозы с мочой и умеренному осмотическому диурезу и натрийурезу [21] с последующим снижением артериального давле-

ния и уменьшение сердечной нагрузки, с одновременным снижением тонуса симпатической нервной системы [22]. Прием ингибиторов НГЛТ 2 также сопровождается нормализацией тубулогломерулярной обратной связи и снижением гиперfiltrации [23], что благотворно влияет на клубочковую гемодинамику. Эти препараты обеспечивают имитацию системной гипоксии и стимуляцию эритропоэза [24], оказывают противовоспалительное действие, приводят к снижению окислительного стресса и апоптоза и усилению аутофагии [25]. Прием ингибиторов НГЛТ 2 ассоциируется с улучшением энергетического метаболизма сердца и уменьшением патологического ремоделирования [26].

### Энергетический метаболизм в сердце и почках в норме

Подробное рассмотрение энергетического метаболизма в сердце и почках в норме и перепрограммирование метаболизма при ХСН и ХБП позволяет объяснить органопротективные эффекты ингибиторов НГЛТ 2, в связи с чем этот вопрос заслуживает особого внимания.

В норме в кардиомиоцитах более 95% продукции аденозинтрифосфата (АТФ) обеспечивает окислительное фосфорилирование в митохондриях, а оставшиеся 5% — гликолиз. Основным источником энергии служит бета-окисление жирных кислот (ЖК), обеспечивая от 40% до 60% общего количества АТФ, за которым следует метаболизм углеводов (20–40%) и умеренное использование кетоновых тел или аминокислот с разветвленной цепью (10–15%) [27]. Контролируют пути глюконеогенеза/гликолиза и метаболизма липидов, сенсоры дефицита питательных веществ, включая регулятор "молчащей" информации 1 (silent information regulator 1 — SIRT1). Этот фермент, являясь никотинамид-адениндинуклеотид-зависимой деацетилазой, также способствует поддержанию качества митохондрий посредством воздействия на нижестоящие субстраты [28]. Активация комплекса серин/треониновая киназы — протеинкиназы, активируемой аденозинмонофосфатом (adenosine monophosphate-activated protein kinase — AMPK) в условиях дефицита энергии увеличивает скорость катаболических процессов и снижает скорость анаболических процессов, в том числе ингибируя синтез липидов и холестерина, глюконеогенез, снижая накопление гликогена, что обеспечивает выработку АТФ. Повышение активности AMPK способствует ингибированию комплекса 1 механистической мишени рапамицина (mechanistic target of rapamycin complex 1 — mTORC1) [29]. Регулятором транскрипции липидного метаболизма и функции митохондрий выступает коактиватор-1- $\alpha$  рецептора, активирующего пролифератор пероксисом (Peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  coactivator-1- $\alpha$  — PGC-1 $\alpha$ ), кото-

рый может быть активирован вышестоящим SIRT1 посредством деацетилирования или AMPK посредством фосфорилирования [30]. Множественные эффекты PGC-1 $\alpha$  включают стимуляцию биогенеза митохондрий и репликацию митохондриальной ДНК, оптимизацию динамики митохондрий, защиту от окислительного стресса путем активации SIRT3 и стимуляцию окисления ЖК [31].

### Перепрограммирование метаболизма при сердечной недостаточности

При ХСН ухудшается энергетический обмен в сердце, нарушается метаболическая гибкость, ухудшаются функции митохондрий с нарушением окислительного метаболизма, что приводит к состоянию "энергетического голодания" [27]. В этих условиях энергетический субстрат миокарда смещается от окисления ЖК к гликолизу, но усиления гликолиза и ускорения поглощения глюкозы недостаточно для компенсации дефицита энергии [27]. При сердечной недостаточности возникает несоответствие между поглощением глюкозы и ее окислением. Поглощение глюкозы в сердце опосредовано транспортерами глюкозы 1 и 4, после чего происходит ее превращение в глюкозо-6-фосфат (G6P), который может использоваться в гликолизе, преобразоваться в гликоген или активировать пентозофосфатный путь. Активация пентозофосфатного пути может стимулировать синтез нуклеотидов, белков и липидов, необходимых для патологического ремоделирования сердца, а накопление G6P может привести к увеличению синтеза белка за счет активации мишени рапамицина (mTOR) млекопитающих, главного активатора анаболических клеточных процессов, усугубляя патологическое ремоделирование миокарда [32]. При поздних стадиях ХСН миокард все чаще использует кетоновые тела в качестве альтернативного топлива [33]. В то же время при ХСН затрудняется окислительный метаболизм в митохондриях, что приводит к состоянию внутриклеточного избытка питательных веществ. Избыток (G6P), активация пентозофосфатного пути и образования гликогена подавляют сенсоры дефицита питательных веществ, в том числе SIRT1 и AMPK [34], подавляет экспрессию PGC-1 $\alpha$ , что сопровождается митохондриальной дисфункцией, усилением окислительного стресса и снижением окисления ЖК.

### Энергетический обмен почек и репрограммирование обмена веществ при ХБП

После сердца почки являются вторым наиболее метаболически активным органом, которому требуется большое количество АТФ для работы [35]. Было обнаружено, что при диабетической нефропатии

избыток питательных веществ, в частности, глюкозы и аминокислот, способствуют активации mTORC1 в проксимальных извитых канальцах, что приводит к дисфункции почек, альбинурии и интерстициальному фиброзу [36], в то время как в условиях дефицита питательных веществ активируется AMPK, которая участвует в регуляции биогенеза митохондрий путем стимуляции PGC-1 $\alpha$ , стимулирует катаболический метаболизм и активирует аутофагию, ингибируя mTORC1 [30].

## Кардиоренальная защита при применении ингибиторов НГЛТ 2 на основе метаболического перепрограммирования

Учитывая, что НГЛТ 2 — наиболее важный медиатор реабсорбции глюкозы в проксимальных канальцах, селективное ингибирование НГЛТ 2 индуцирует глюкозурию и увеличивает потерю калорий с мочой примерно до 200–300 ккал в день, что имитирует изменения метаболизма, подобные голоданию [37]. Снижение уровня глюкозы в крови при приеме ингибиторов НГЛТ 2 сопровождается снижением секреции инсулина и повышением уровня глюкагона, а также увеличением продукции эндогенной глюкозы, тем самым снижая риск гипогликемии [38]. Они также улучшают функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, повышают чувствительность тканей к инсулину и снижают массу тела [38]. На клеточном уровне эффект ингибиторов НГЛТ 2 заключается в уменьшении накопления промежуточных продуктов цикла Кребса и подавлении окислительного стресса, что ассоциируется с уменьшением повреждения клубочков [39]. На модели свиней с ХСН без диабета в группе, получавшей эмпаглитозин, наблюдалось снижение утилизации глюкозы миокардом и переключение на утилизацию кетоновых тел, жирных кислот и аминокислот с разветвленной цепью, что улучшало энергетику миокарда [40].

Особо примечательным является тот факт, что ингибиторы НГЛТ 2 вызывают транскрипционную парадигму дефицита питательных веществ, заключающуюся в активации сигнального пути AMPK/SIRT1/PGC-1 $\alpha$  и ингибировании сигнального пути mTOR [41].

Ингибиторы НГЛТ 2 активируют сигнальный путь AMPK/SIRT1/PGC-1 $\alpha$ , тем самым усиливая окисление ЖК, глюконеогенез и кетогенез, что имитирует метаболическое состояние дефицита энергии, подобное голоданию [42, 43]. Что еще более важно, активация сигнального пути AMPK/SIRT1/PGC-1 $\alpha$ , индуцированная ингибированием НГЛТ 2, также улучшает функцию митохондрий, тем самым снижая окислительный стресс, стресс эндоплазматического ретикулума, уровень воспаления и апоптоз [43]. Кроме того, результатом повышения активности пути AMPK/SIRT1/PGC-1 $\alpha$  могут быть и другие плейотроп-

ные кардиопротекторные и нефропротективные эффекты, в частности, усиление процессов аутофагии как в сердце, так и в почках, что опосредует рециркуляцию клеточных компонентов, результатом чего может быть восстановление производства АТФ и снижение окислительного стресса и стресса эндоплазматического ретикулума [44].

В связи с тем, что как ХСН, так и ХБП приводит к развитию анемии у пациентов, особый интерес вызывает тот факт, что активация пути AMPK/SIRT1/PGC-1 $\alpha$  ингибирует вызванное гипоксией накопление фактора, индуцируемого гипоксией HIF-1 $\alpha$  (HIF) в клетках почечных канальцев [45], вследствие чего эти препараты обеспечивают имитацию системной гипоксии и стимуляцию эритропоэза [24]. В исследовании EMPA-REG OUTCOME было постулировано, что у пациентов с сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями увеличение гемоглобина и гематокрита после лечения ингибиторами НГЛТ 2 обеспечивает ~50% кардиопротективных эффектов, что обусловлено в том числе эритропоэтическими эффектами [46]. Недавний метаанализ также показал, что эти препараты уменьшают дефицит железа и анемию у больных ХСН и ХБП [47]. Эти эффекты ингибиторов НГЛТ 2 могут быть связаны так же с уменьшением воспаления за счет снижения уровня интерлейкина-6 и усилением аутофагии за счет увеличения SIRT1 [47]. Влияние на гомеостаз железа может быть потенциальным механизмом объяснения преимуществ ингибиторов НГЛТ 2 для сердечно-сосудистых и почечных исходов.

Как было указано ранее, избыточная активация mTORC1 приводит к дисфункции ЛЖ и неблагоприятному ремоделированию сердца [48], а также к дисфункции почек, альбинурии и интерстициальному фиброзу [36]. Ингибиторы НГЛТ 2 ингибируют сигнальный путь mTOR и тем самым поддерживают окислительно-восстановительный гомеостаз, усиливают аутофагию и подавляют воспаление, что также может частично объяснить кардиоренальные защитные механизмы, индуцированные ингибированием НГЛТ 2 [49, 50]. Сообщалось, что лечение этими препаратами уменьшало связанное с mTORC1 повреждение эпителиальных клеток канальцев у мышей с диабетической нефропатией, восстанавливало уровни АТФ в почках и уменьшило повреждение почек [51].

Таким образом, исследования последних лет показывают, что метаболическое перепрограммирование играет важную роль в прогрессировании ХСН и ХБП. Ингибирование НГЛТ 2 имитирует метаболическую парадигму, подобную голоданию, активируя путь восприятия питательных веществ AMPK/SIRT1/PGC-1 $\alpha$  и подавляя путь mTOR, что приводит к переключению энергетических субстратов от углеводов к ЖК и кетоновым телам, восстановлению уровня АТФ, улучшению функции митохондрий, снижению инсулинорезистентности, уменьшению процессов

воспаления и оксидативного стресса, усилению процессов аутофагии, оказывая тем самым протективное действие на сердечно-сосудистую систему и почки.

## Заключение

Плейотропные кардиопротективные и нефропротективные эффекты ингибиторов НГЛТ 2 были основанием для обсуждения в данном обзоре потенциальных механизмов, выходящих за рамки контроля гипергликемии. Недавние исследования влияния ингибиторов НГЛТ 2 на метаболические процессы предоставили новый взгляд на понимание механизмов органопротективных эффектов этого класса препаратов. Интересно, что ингибиторы НГЛТ 2 могут вызывать метаболическую парадигму, подобную голоданию, включающую метаболическое переключение с углеводов на использование липидов и кетоновых

тел, что активирует пути депривации питательных веществ и способствует поддержанию энергетического гомеостаза. Эти метаболические эффекты могут частично объяснить кардиоренальные защитные механизмы ингибиторов НГЛТ 2.

На сегодняшний день остается недостаточно изученными вопросы протективных свойств ингибиторов НГЛТ 2 у пациентов с ХБП с СКФ 20 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и менее, а так же роли кетоновых тел и незаменимых аминокислот с разветвленной цепью в метаболизме сердца и почек у пациентов с ХСН. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения неоднозначных вопросов относительно метаболических изменений и получения полного представления о влиянии ингибирования НГЛТ 2 на метаболизм и его механизмы.

**Отношения и Деятельность.** Нет.  
**Relationships and Activities.** None.

## References / Литература

1. Tsao CW, Lyass A, Enserro D, et al. Temporal Trends in the Incidence of and Mortality Associated with Heart Failure with Preserved and Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Failure*. 2018;6(8):678-685. DOI:10.1016/j.jchf.2018.03.006.
2. Vinogradova NG, Polyakov DS, Fomin IV. Analysis of mortality in patients with heart failure after decompensation during longterm follow-up in specialized medical care and in real clinical practice. *Kardiologiya*. 2020;60(4):91-100 (In Russ.) [Виноградова Н.Г., Поляков Д.С., Фомин И.В. Анализ смертности у пациентов с ХСН после декомпенсации при длительном наблюдении в условиях специализированной медицинской помощи и в реальной клинической практике. *Кардиология*. 2020;60(4):91-100]. DOI:10.18087/cardio.2020.4.n1014.
3. Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiya*. 2021;61(4):4-14 (In Russ.) [Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. *Кардиология*. 2021;61(4):4-14]. DOI:10.18087/cardio.2021.4.n1628.
4. House AA, Wanner C, Sarnak MJ, et al; Conference Participants. Heart failure in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2019;95(6):1304-1317. DOI:10.1016/j.kint.2019.02.022.
5. Kurochkina ON, Kerimova SN, Ismailov ZB, et al. Evaluation of the dynamics of the glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease according to the data of the regional register. *Clinical Nephrology*. 2022;14(2):9-18. (In Russ.) [Курочкина О.Н., Керимова С.Н., Исмаилов З.Б. и др. Оценка динамики скорости клубочковой фильтрации у пациентов с хронической болезнью почек по данным регионального регистра. *Клиническая нефрология*. 2022;14(2):9-18]. DOI:10.18565/nephrology.2022.2.9-18.
6. Kurochkina ON, Baranov AV, Sazhina AS, et al. Modern methods of treating elderly patients with chronic heart failure: a review of the literature. *Pharmateka*. 2023;30(1-2):94-99 (In Russ.) [Курочкина О.Н., Баранов А.В., Сажина А.С. и др. Современные методы лечения пожилых пациентов с хронической сердечной недостаточностью: обзор литературы. *Фарматека*. 2023;30(1-2):94-99]. DOI:10.18565/pharmateka.2023.1-2.94-99.
7. Kurochkina ON, Baranov AV, Sazhina AS, et al. Organizing medical care for patients with chronic heart failure in Russia regions with a low population density. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2023;26(5):102-109 (In Russ.) [Курочкина О.Н., Баранов А.В., Сажина А.С. и др. Возможности организации оказания медицинской помощи пациентам с хронической сердечной недостаточностью в регионах России с низкой плотностью населения. *Профилактическая медицина*. 2023;26(5):102-109]. DOI:10.17116/profmed202326051102.
8. Packer M, Anker SD, Butler J, et al; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413-1424. DOI:10.1056/NEJMoa2022190.
9. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al; SOLOIST-WHF Trial Investigators. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med*. 2021;384:117-128. DOI:10.1056/NEJMoa2030183.
10. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451-1461. DOI:10.1056/NEJMoa2107038.
11. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al; DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2022;387:1089-98. DOI:10.1056/NEJMoa2206286.
12. Vardeny O, Fang JC, Desai AS, et al. Dapagliflozin in heart failure with improved ejection fraction: a prespecified analysis of the DELIVER trial. *Nat Med*. 2022;28:2504-2511. DOI:10.1038/s41591-022-02102-9.
13. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet*. 2022;400(10354):757-767. DOI:10.1016/S0140-6736(22)01429-5.
14. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al; ESC Scientific Document Group. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3627-3639. DOI:10.1093/eurheartj/ehad195.
15. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1436-1446. DOI:10.1056/NEJMoa2024816.
16. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG, Staplin N, Wanner C. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2023;388(2):117-127. DOI:10.1056/NEJMoa2204233.
17. Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group; SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of Diabetes on the Effects of Sodium Glucose Co-Transporter-2 Inhibitors on Kidney Outcomes: Collaborative Meta-Analysis of Large Placebo-Controlled Trials. *Lancet*. 2022;400(10365):1788-1801. DOI:10.1016/S0140-6736(22)02074-8.
18. Packer M. Cardioprotective effects of sirtuin-1 and its downstream effectors: potential role in mediating the heart failure benefits of SGLT2 (sodium-glucose cotransporter 2) inhibitors. *Circ Heart Fail*. 2020;13(9):e007197. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007197.
19. Cowie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(12):761-772. DOI:10.1038/s41569-020-0406-8.
20. Van Bommel EJM, Muskiet MHA, van Baar MJB, et al. The Renal Hemodynamic Effects of the SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin Are Caused by Post-Glomerular Vasodilatation Rather than Pre-Glomerular Vasoconstriction in Metformin-Treated Patients with Type 2 Diabetes in the Randomized, Double-Blind RED Trial. *Kidney Int*. 2020;97:202-212. DOI:10.1016/j.kint.2019.09.013.
21. Vallon V, Verma S. Effects of SGLT2 inhibitors on kidney and cardiovascular function. *Annu Rev Physiol*. 2021;83:503-528. DOI:10.1146/annurev-physiol-031620-095920.
22. Sano M. A new class of drugs for heart failure: SGLT2 inhibitors reduce sympathetic overactivity. *J Cardiol*. 2018;71(5):471-476. DOI:10.1016/j.jcc.2017.12.004.
23. Vallon V, Thomson SC. The tubular hypothesis of nephron filtration and diabetic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(6):317-336. DOI:10.1038/s41581-020-0256-y.

24. Packer M. Mechanisms leading to differential hypoxia-inducible factor signaling in the diabetic kidney: modulation by SGLT2 inhibitors and hypoxia mimetics. *Am J Kidney Dis.* 2021;77(2):280-286. DOI:10.1053/j.ajkd.2020.04.016.
25. Yu YW, Que JQ, Liu S, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor of dapagliflozin attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury by limiting NLRP3 inflammasome activation and modulating autophagy. *Front Cardiovasc Med.* 2022;8:768214. DOI:10.3389/fcvm.2021.768214.
26. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV protection in the EMPA-REG OUTCOME trial: a "thrifty substrate" hypothesis. *Diabetes Care.* 2016;39:1108-1114. DOI:10.2337/dc16-0330.
27. Lopaschuk GD, Karwi QG, Tian R, et al. Cardiac energy metabolism in heart failure. *Circ Res.* 2021;128(10):1487-1513. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.121.318241.
28. D'Onofrio N, Servillo L, Balestrieri ML. SIRT1 and SIRT6 signaling pathways in cardiovascular disease protection. *Antioxid Redox Signal.* 2018;28(8):711-732. DOI:10.1089/ars.2017.7178.
29. Herzig S, Shaw RJ. AMPK: guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2018;19(2):121-135. DOI:10.1038/nrm.2017.95.
30. Fontecha-Barriuso M, Martin-Sanchez D, Martinez-Moreno JM, et al. The role of PGC-1 $\alpha$  and mitochondrial biogenesis in kidney diseases. *Biomolecules.* 2020;10(2):347. DOI:10.3390/biom10020347.
31. Clark AJ, Parikh SM. Targeting energy pathways in kidney disease: the roles of sirtuins, AMPK, and PGC1 $\alpha$ . *Kidney Int.* 2021;99(4):828-840. DOI:10.1016/j.kint.2020.09.037.
32. Davogusto GE, Salazar RL, Vasquez HG, et al. Metabolic remodeling precedes mTORC1-mediated cardiac hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol.* 2021;158:115-127. DOI:10.1016/j.yjmcc.2021.05.016.
33. Horton JL, Davidson MT, Kurishima C, et al. The failing heart utilizes 3-hydroxybutyrate as a metabolic stress defense. *JCI Insight.* 2019;4(4):e124079. DOI:10.1172/jci.insight.124079.
34. Xu M, Xue RQ, Lu Y, et al. Choline ameliorates cardiac hypertrophy by regulating metabolic remodelling and UPRmt through SIRT3-AMPK pathway. *Cardiovasc Res.* 2019;115(3):530-45. DOI:10.1093/cvr/cvy217.
35. Holcombe J, Weavers H. Functional-metabolic coupling in distinct renal cell types coordinates organ-wide physiology and delays premature ageing. *Nat Commun.* 2023;14(1):8405. DOI:10.1038/s41467-023-44098-x.
36. Kogot-Levin A, Hinden L, Riahi Y, et al. Proximal tubule mTORC1 is a central player in the pathophysiology of diabetic nephropathy and its correction by SGLT2 Inhibitors. *Cell Rep.* 2020;32(4):107954. DOI:10.1016/j.celrep.2020.107954.
37. Ferrannini G, Hach T, Crowe S, et al. Energy balance after sodium-glucose cotransporter 2 inhibition. *Diabetes Care.* 2015;38(9):1730-1735. DOI:10.2337/dc15-0355.
38. Al Jobori H, Daniele G, Adams J, et al. Empagliflozin treatment is associated with improved  $\beta$ -cell function in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(4):1402-1407. DOI:10.1210/jc.2017-01838.
39. Tanaka S, Sugiura Y, Saito H, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition normalizes glucose metabolism and suppresses oxidative stress in the kidneys of diabetic mice. *Kidney Int.* 2018;94(5):912-925. DOI:10.1016/j.kint.2018.04.025.
40. Santos-Gallego CG, Requena-Ibanez JA, San Antonio R, et al. Empagliflozin ameliorates adverse left ventricular remodeling in nondiabetic heart failure by enhancing myocardial energetics. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(15):1931-1944. DOI:10.1016/j.jacc.2019.01.056.
41. Salvatore T, Galiero R, Caturano A, et al. An Overview of the Cardiorenal Protective Mechanisms of SGLT2 Inhibitors. *Int J Mol Sci.* 2022;23(7):3651. DOI:10.3390/ijms23073651.
42. Koyani CN, Plastira I, Sourij H, et al. Empagliflozin protects heart from inflammation and energy depletion via AMPK activation. *Pharmacol Res.* 2020;158:104870. DOI:10.1016/j.phrs.2020.104870.
43. He L, Ma S, Zuo Q, et al. An effective sodium-dependent glucose transporter 2 inhibition, canagliflozin, prevents development of hypertensive heart failure in Dahl salt-sensitive rats. *Front Pharmacol.* 2022;13:856386. DOI:10.3389/fphar.2022.856386.
44. Aragón-Herrera A, Feijóo-Bandín S, Otero Santiago M, et al. Empagliflozin reduces the levels of CD36 and cardiotoxic lipids while improving autophagy in the hearts of Zucker diabetic fatty rats. *Biochem Pharmacol.* 2019;170:113677. DOI:10.1016/j.bcp.2019.113677.
45. Bessho R, Takiyama Y, Takiyama T, et al. Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  is the therapeutic target of the SGLT2 inhibitor for diabetic nephropathy. *Sci Rep.* 2019;9(1):14754. DOI:10.1038/s41598-019-51343-1.
46. Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, et al. How does empagliflozin reduce cardiovascular mortality? Insights from a mediation analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Care.* 2018;41(2):356-363. DOI:10.2337/dc17-1096.
47. Tziastoudi M, Pissas G, Golfinopoulos S, et al. Sodium-Glucose Transporter 2 (HГЛТ 2) Inhibitors and Iron Deficiency in Heart Failure and Chronic Kidney Disease: A Literature Review. *Life (Basel).* 2023;13(12):2338. DOI:10.3390/life13122338.
48. Blackwood EA, Hofmann C, Santo Domingo M, et al. ATF6 regulates cardiac hypertrophy by transcriptional induction of the mTORC1 activator, Rheb. *Circ Res.* 2019;124(1):79-93. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.118.313854.
49. Sun X, Han F, Lu Q, et al. Empagliflozin ameliorates obesity-related cardiac dysfunction by regulating sestrin2-mediated AMPK-mTOR Signaling and redox homeostasis in high-fat diet-induced obese mice. *Diabetes.* 2020;69(6):1292-1305. DOI:10.2337/db19-0991.
50. Ren C, Sun K, Zhang Y, et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor empagliflozin ameliorates sunitinib-induced cardiac dysfunction via regulation of AMPK-mTOR signaling pathway-mediated autophagy. *Front Pharmacol.* 2021;12:664181. DOI:10.3389/fphar.2021.664181.
51. Tomita I, Kume S, Sugahara S, et al. SGLT2 Inhibition Mediates Protection from Diabetic Kidney Disease by Promoting Ketone Body-Induced mTORC1 Inhibition. *Cell Metab.* 2020;32(3):404-419.e6. DOI:10.1016/j.cmet.2020.06.020.

Сведения об Авторах/About the Authors

**Куручкина Ольга Николаевна** [Olga N. Kurochkina]

ORCID 0000-0003-1595-7692, SPIN-код: 1444-0909, AuthorID: 623207

**Коротков Дмитрий Александрович** [Dmitry A. Korotkov]

ORCID 0009-0000-4268-3813

**Сажина Анастасия Сергеевна** [Anastasia S. Sazhina]

ORCID 0000-0002-0741-9053, SPIN-код: 9637-7836

**Богомолов Андрей Николаевич** [Andrew N. Bogomolov]

ORCID 0000-0003-0019-0820, SPIN-код: 5336-7666, AuthorID: 812977