

© А.Н.Куликов, О.Н.Береснева, М.М.Парастаева, С.В.Оковитый, Г.Т.Иванова, Д.Ю.Ивкин, А.С.Ивкина, Е.Н.Левыкина, М.И.Зарайский, А.А.Карпов, А.Г.Кучер, И.М.Зубина, О.В.Галкина, И.Г.Каюков, 2017
УДК [616.1-005.3-08 : 616.61]-092

*А.Н. Куликов¹, О.Н. Береснева², М.М. Парастаева², С.В. Оковитый⁴,
Г.Т. Иванова⁵, Д.Ю. Ивкин⁶, А.С. Ивкина⁶, Е.Н. Левыкина²,
М.И. Зарайский³, А.А. Карпов⁷, А.Г. Кучер², И.М. Зубина², О.В. Галкина²,
И.Г. Каюков²*

ВЛИЯНИЕ ЭМПАГЛИФЛОЗИНА НА СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК У НОРМОГЛИКЕМИЧЕСКИХ КРЫС С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

¹Отдел клинической физиологии и функциональной диагностики Научно-клинического исследовательского центра, ²Научно-исследовательский институт нефрологии Научно-клинического исследовательского центра, ³кафедра клинической лабораторной диагностики Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, ⁴кафедра фармакологии и клинической фармакологии Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии, ⁵лаборатория клинической и экспериментальной кардиологии Института физиологии им. И.П. Павлова РАН, ⁶Центр экспериментальной фармакологии Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии, ⁷Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия.

*A.N. Kulikov¹, O.N. Beresneva², M.M. Parastaeva², S.V. Okovityi⁴,
G.T. Ivanova⁵, D.Yu. Ivkin⁶, A.S. Ivkina⁶, E.N. Levykina², M.I. Zarai'skii³,
A.A. Karpov⁷, A.G. Kucher², I.M. Zubina², O.V. Galkina², I.G. Kaiukov²*

INFLUENCE OF EMPAGLIFLOZIN ON THE KIDNEYS IN NORMOGLYCEMIC RATS WITH HEART FAILURE

¹Department of clinical physiology and functional diagnostics scientific and clinical research center, ²Scientific and research Institute of Nephrology research and clinical research center, ³Department of clinical laboratory diagnostics of the First St. Petersburg state medical University named after Acad. I. P. Pavlov, ⁴Department of pharmacology and clinical pharmacology, Saint-Petersburg state chemical-pharmaceutical Academy, ⁵Laboratory of clinical and experimental cardiology, Institute of Physiology. I. P. Pavlov Russian Academy of Sciences, ⁶Center for experimental pharmacology, Saint - Petersburg state chemical-pharmaceutical Academy, ⁷Federal medical research center named after V. A. Almazov, Saint-Petersburg, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – оценить влияние ингибитора глюкозо-натриевого котранспортера SGLT-2 эмпаглифлозина на состояние почек у недиабетических крыс линии Wistar с экспериментальной сердечной недостаточностью. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Хроническую сердечную недостаточность (ХСН) моделировали путем лигирования левой коронарной артерии. Первую группу составили 11 животных с ХСН, у которых проводили лечение эмпаглифлозином («Джардинс®», «Берингер Ингельхайм») внутрь в дозе 1 мг/кг в течении 1 мес. Во второй группе крыс с ХСН (n=10) препарат не назначали. У животных измеряли систолическое АД, частоту сердечных сокращений, мочевые концентрации и величины суточной экскреции глюкозы, альбумина, креатинина, мочевины и важнейших ионов. В образцах мочи также устанавливалась экспрессия микроРНК-21. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Назначение эмпаглифлозина приводило к нарастанию глюкозурии, альбуминурии и экспрессии микроРНК-21 в моче. Выведение неорганического фосфора под влиянием данного препарата уменьшалось. Уровни АД, частоты сердечных сокращений и экскреции веществ, включая натрий, под влиянием эмпаглифлозина существенно не менялись. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Тем не менее, при сахарном диабете такие эффекты данных препаратов могут маскироваться мощными нефропротекторными влияниями, связанными со способностью ингибиторов SGLT-2 противодействовать гипергликемии и гломерулярной гиперfiltrации.

Ключевые слова: крысы, сердечная недостаточность, SGLT-2, эмпаглифлозин, почки.

ABSTRACT

THE AIM. To evaluate the effect of the sodium-glucose cotransporter SGLT-2 inhibitor - empagliflozin on the kidney in nondiabetic Wistar rats with experimental heart failure (HF). **MATERIAL AND METHODS.** Chronic heart failure (CHF) was induced by ligation the left coronary artery. Animals with CHF in the first group (n=11) received empagliflozin (Jardiance®, Boehringer Ingelheim) orally (1 mg / kg/day) for 1 month. In the second group of rats with CHF (n = 10) the drug is not administered. Systolic blood pressure, heart rate, concentrations and daily urinary excretion of glucose, albumin, creatinine, urea and essential ions were measured. The relative level of microRNA-21 urinary expression was established. **RESULTS.** Empagliflozin administration

led to an increase in glycosuria, albuminuria, and the expression of microRNA-21 in urine. However in this conditions inorganic phosphorus excretion decreased. Empagliflozin did not influence on blood pressure, heart rate or levels of investigated substances excretion including sodium. *CONCLUSION.* However, in diabetes, such effects of these drugs can be masked by powerful nephroprotective actions associated with the ability of SGLT-2 inhibitors to counteract hyperglycemia and glomerular hyperfiltration.

Key words: rats, heart failure, SGLT-2, empagliflozin, kidneys.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в мире насчитывается примерно 387 млн страдающих сахарным диабетом (СД). При этом заболеваемость и распространенность СД непрерывно увеличиваются на протяжении последних 20 лет [1]. Общеизвестно, что СД является тяжелым мультисистемным заболеванием, ассоциирующимся с наличием сердечно-сосудистых проявлений, в том числе поражений коронарных, цереброваскулярных и периферических артерий. Последнее во многом определяет летальность у больных с СД. Кроме того, при СД возникают тяжелые повреждения почек и мочевыводящих путей [2]. В Западной Европе и США примерно у 40% всех пациентов, требующих регулярной диализной терапии, причиной терминальной почечной недостаточности (ТПН) является СД [3]. В свою очередь, развитие ТПН определяется наличием при СД экстра- и интрааренального атеросклероза и диабет-ассоциированного повреждения клубочков (диабетическая нефропатия – ДН). Кроме того, в почках у больных с СД часто наблюдается выраженное интерстициальное воспаление [4]. Наконец, пациенты-диабетики составляют группу высокого риска в отношении контраст-индуцированного острого повреждения почек (КИ-ОПП). Они же часто страдают от бактериальных инфекций мочевых путей, иногда приводящих к поражениям почечной ткани как таковой [5].

Мультисистемность СД требует терапевтических подходов и лекарственных препаратов, способных оказывать плейотропные воздействия [6–8]. Например, желательны, чтобы антигипергликемические препараты оказывали прямое, кардио- и(или) нефропротекторное воздействия [9].

В настоящее время класс сахароснижающих средств непрерывно пополняется не только отдельными препаратами, но и целыми группами лекарств, зачастую обладающими принципиально новыми механизмами действия. Очень интересными в данном аспекте представляются конкурентные ингибиторы мембранного натрий/глюкозного котранспортера SGLT-2.

Несколько крупных рандомизированных ис-

следований, результаты которых суммированы в ряде недавних обзоров, дали важную информацию о последствиях применения ингибиторов SGLT-2 у пациентов с сахарным диабетом. В этих работах получены согласующиеся результаты, подтверждающие, что назначение ингибиторов SGLT-2 приводит к редукции гипергликемии, улучшает гликемический контроль, ассоциируется со снижением массы тела, вызванной нарастанием экскреции глюкозы, и уменьшением артериального давления. Такие эффекты имели место при использовании ингибиторов SGLT-2 как в виде монотерапии, так и в комплексе с другими противогликемическими средствами [6–8, 10]. Отчетливое кардиопротективное действие ингибиторов SGLT-2 у больных с сахарным диабетом выражалось в снижении смертности от сердечно-сосудистых причин, числа госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и уменьшении общей смертности. В плане нефропротекции применение данных препаратов ассоциировалось с существенным снижением частоты развития новых случаев диабетической нефропатии или ухудшения течения уже существующей. Использование SGLT-2 противодействовало также достижению таких композитных конечных точек, как удвоение концентрации сывороточного креатинина, начало заместительной почечной терапии или смерть от почечных причин. Кроме того, результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что данные средства способны снижать степень гломерулярной гиперfiltrации, уменьшать альбуминурию и выраженность почечной гипертрофии и воспаления [6–10].

Имеющиеся данные не оставляют сомнений в том, что ингибиторы SGLT-2 обладают целым рядом позитивных плейотропных терапевтических эффектов, однако далеко не все вопросы относительно последствий их применения (в том числе в плане кардио- и, особенно, нефропротекции) остаются разрешенными. В частности, не известны многие конкретные механизмы воздействия этих средств на сердечно-сосудистую систему и

почки. Кроме того, большинство исследований, подтвердивших нефро- и кардиопротективное действия ингибиторов SGLT-2, выполнены на пациентах с сахарным диабетом или экспериментальных моделях данного заболевания. В такой ситуации нефро- и кардиопротективные эффекты данных препаратов могли быть следствием их метаболического (антигипергликемического) действия. Собственное же влияние ингибиторов SGLT-2 на сердечно-сосудистую систему и почки может оказаться замаскированным. В связи с этим мы предприняли настоящее исследование, в котором изучали потенциальные нефро- и кардиопротекторные эффекты ингибитора SGLT-2 эмпаглифлозина у крыс линии Wistar с экспериментальной сердечной недостаточностью. При этом данное сообщение посвящено, преимущественно, результатам воздействия эмпаглифлозина на состояние почек.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на взрослых крысах-самцах линии Wistar массой 190–210 г (n=21), разделенных с помощью рандомизации на две группы. Хроническую сердечную недостаточность (ХСН) моделировали путем перманентного лигирования левой коронарной артерии [11]. Первую группу (группа интервенции) составили 11 крыс, у которых моделировали ХСН, и через 1 мес после операции начинали лечение эмпаглифлозином («Джардинс®», «Берингер Ингельхайм») внутрь в дозе 1 мг/кг. Вторую группу (группа сравнения) составили 10 крыс с ХСН, не получавших лечения. Через 1 мес после операции оценивали эффективность модели эхокардиографическим методом, критериями успешности модели ХСН считали наличие участков истончения миокарда,

нарушений локальной и/или глобальной сократимости левого желудочка (ЛЖ).

Животные получали стандартный пищевой рацион (0,34% NaCl). Доступ к воде был свободным.

Через 1 мес после начала лечения эмпаглифлозином у бодрствующих крыс измеряли систолическое АД манжеточным методом. Для этого животному, помещенному в индивидуальную камеру, на хвост надевали окклюзионную манжетку, соединенную с электроманометром «ENEMA» (Швеция). Уровень АД соответствовал величине давления в манжетке в момент прекращения пульсовых колебаний. Каждому животному выполняли 4–5 замеров АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) и рассчитывали среднее значение трех последних измерений.

На следующий день после измерения АД крыс помещали в метаболические клетки, в которых проводился сбор мочи в течение суток. Измерялся объем мочи (V) и с помощью стандартных лабораторных анализаторов определялись мочевые концентрации натрия (UNa), глюкозы (UGlu), кальция (UCa), магния (UMg), неорганического фосфора (UPi), альбумина (UA), мочевины (UUr) и креатинина (UCr). Рассчитывались величины суточной экскреции (UX₂₄, где X – концентрация соответствующего вещества) этих веществ.

В образцах мочи также устанавливалась экспрессия миРНК-21 при помощи реакции амплификации (RealTime PCR-протокол). Расчет проводился по методу $2^{-\Delta\Delta Ct}$.

Статистический анализ выполнялся с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 10. Результаты представлялись как медиана [интерквартильный размах]. Использованы тест Манна–Уитни и коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Таблица

Показатели состояния почек у лабораторных животных

Показатели	n	СН+ЭМП (Me[IQR])	n	СН (Me[IQR])	p
V, мл/сут	11	4,0[3,2–5,6]	10	3,2[2,8–5,0]	0,291
UNa, ммоль/л	11	32,7[10,0–51,0]	10	10,0[10,0–48,9]	0,503
UCa, ммоль/л	11	2,76[1,24–4,74]	10	2,58[2,34–3,20]	0,999
UMg, ммоль/л	11	12,76[7,16–14,12]	10	13,1[12,12–13,44]	0,999
UPi, ммоль/л	11	59,5[44,5–96,0]	10	172,3[149,5–209,5]	0,0022
UCr, ммоль/л	11	17,65[12,6–23,85]	10	21,9[15,5–26,7]	0,275
UUr, ммоль/л	11	1337,5[877,0–1674,5]	10	1516,0[1426,5–1898,0]	0,149
UNa ₂₄ , мкмоль/сут	11	137,3[102,0–208,3]	10	64,1[28,1–190,0]	0,218
UCa ₂₄ , мкмоль/сут	11	10,4[6,6–17,1]	10	10,6[6,4–14,1]	0,597
UMg ₂₄ , мкмоль/сут	11	48,8[31,6–67,2]	10	41,3[34,9–66,1]	0,751
UPi ₂₄ , мкмоль/сут	11	285,6[211,2–374,4]	10	487,5[358,0–853,1]	0,0022
UCr ₂₄ , мкмоль/сут	11	71,0[52,5–89,8]	10	81,9[56,7–95,4]	0,805
UUr ₂₄ , мкмоль/сут	11	5752[4550–6199]	10	5988[3994–7116]	0,972

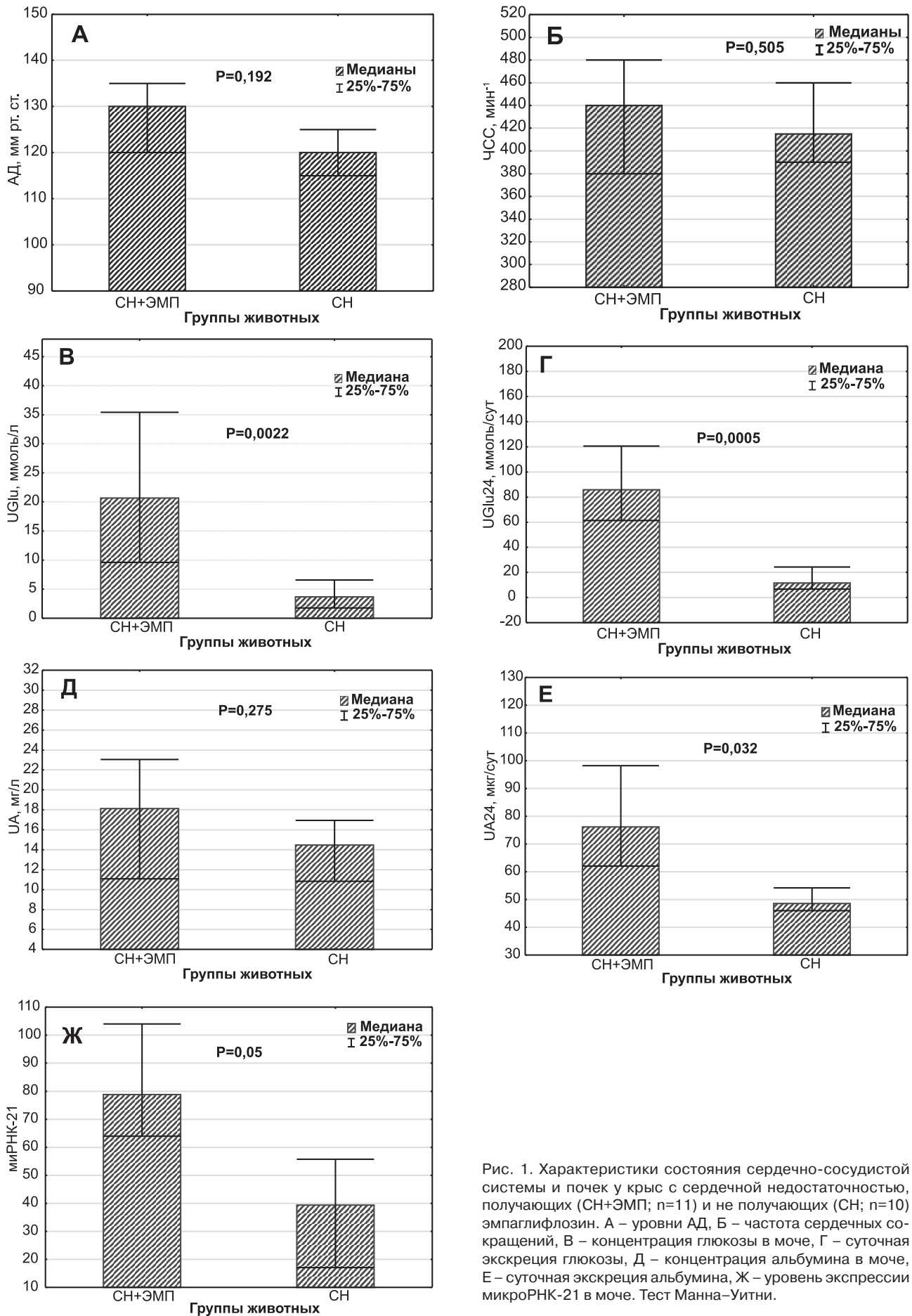


Рис. 1. Характеристики состояния сердечно-сосудистой системы и почек у крыс с сердечной недостаточностью, получающих (CH+ЭМП; n=11) и не получающих (CH; n=10) эмпаглифлозин. А – уровни АД, Б – частота сердечных сокращений, В – концентрация глюкозы в моче, Г – суточная экскреция глюкозы, Д – концентрация альбумина в моче, Е – суточная экскреция альбумина, Ж – уровень экспрессии микроРНК-21 в моче. Тест Манна–Уитни.

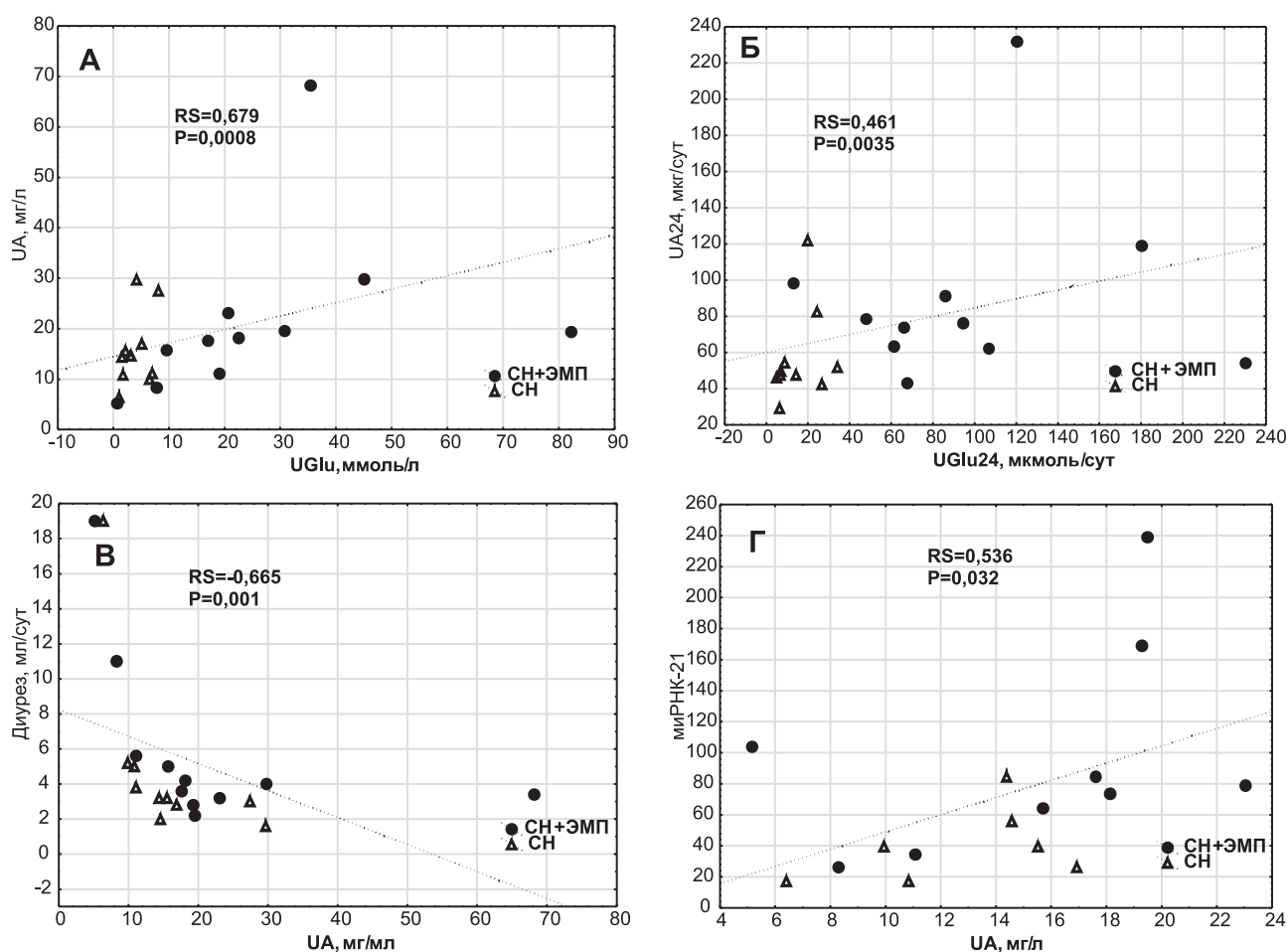


Рис. 2. Взаимосвязи между показателями состояния почек у крыс с сердечной недостаточностью, получающих и не получающих эмпаглифлозин (коэффициент ранговой корреляции Спирмена). А – взаимосвязь между концентрациями глюкозы (UGlu) и альбумина (UA) в моче, Б – взаимосвязь между суточной экскрецией глюкозы (UGlu24) и альбумина (UA24), В – взаимосвязь между концентрацией альбумина (UA) в моче и диурезом, Г – взаимосвязь между концентрацией альбумина (UA) в моче и экспрессией микроРНК-21 в моче.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Назначение эмпаглифлозина существенно не сказывалось на уровнях артериального давления (рис. 1А) или частоты сердечных сокращений (см. рис. 1Б).

При этом у крыс, получавших эмпаглифлозин, наблюдалось закономерное нарастание концентрации глюкозы в моче (см. рис. 1В) и ее суточной экскреции (см. рис. 1Г).

Концентрация альбумина в моче у лабораторных животных сравниваемых групп значимо не различалась (см. рис. 1Д). Между тем, суточная экскреция этого белка у крыс группы интервенции оказалась значимо большей (см. рис. 1Е).

Уровень экспрессии миРНК-21 в моче у крыс, получавших эмпаглифлозин, также был выше, чем у животных, не получавших препарат (см. рис. 1Ж).

Назначение эмпаглифлозина не приводило к существенным изменениям экскреции большинства изученных веществ, включая характеристики почечного выведения натрия (таблица). Интерес-

но, однако, что и концентрация неорганического фосфора в моче и величина его суточной экскреции у крыс, получавших ингибитор SGLT-2, оказались значимо ниже, чем у животных группы сравнения (см. таблицу).

Концентрация глюкозы в моче прямо коррелировала с мочевиной концентрацией альбумина (рис. 2А). Аналогичная связь отмечена между величинами суточной экскреции этих веществ (см. рис. 2Б). Выявлены также обратная корреляция между концентрацией альбумина в моче и диурезом (см. рис. 2В) и прямая связь первого параметра с уровнем мочевиной экспрессии миРНК-21 (см. рис. 2Г).

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании у крыс, получавших эмпаглифлозин, наблюдалось закономерное нарастание концентрации глюкозы в моче (см. рис. 1В) и ее суточной экскреции (см. рис. 1Г). Такой эффект, очевидно, определяется механизмом действия данного препарата.

С другой стороны – при воздействии эмпаглифлозина мы не отмечали нарастания экскреции натрия (см. таблицу). Это может показаться несколько неожиданным. Переносчики SGLT-2 и SGLT-1 являются котранспортерами, участвующими в реабсорбции не только глюкозы, но и натрия (при стехиометрии 1:1; на одну молекулу глюкозы переносится 1 ион натрия). Поэтому подавление активности SGLT-2 за счет эмпаглифлозина должно снизить реабсорбцию натрия и, соответственно, увеличить его экскрецию. Такое, действительно, было показано в ряде экспериментальных [12] и клинических исследований [13]. Однако данный эффект отмечался только на ранних этапах применения эмпаглифлозина. С течением времени экскреция данного катиона при приеме и отсутствии приема ингибиторов SGLT-2 уравнивалась. В нашей работе экскреция натрия измерялась через 1 мес после начала терапии эмпаглифлозином, что, по-видимому, является достаточным сроком для нивелировки натрийуретического эффекта препарата. На наш взгляд, отмеченный выше феномен не выглядит чем-то удивительным. Объяснением всех этих данных может быть то, что почки (и организм в целом) стремятся не допустить неконтролируемых потерь натрия. Снижение реабсорбции данного катиона в одном месте (или за счет подавления одной транспортной системы, например, SGLT-2) приводит к реципрокному нарастанию его всасывания в других отделах почечных канальцев или за счет активации других транспортеров (в частности, NAPI-2a – см. ниже).

Суточная экскреция альбумина у крыс группы интервенции оказалась значимо больше, чем у животных, не получавших эмпаглифлозин (см. рис. 1Е). Эти данные, вообще говоря, противоречат результатам ряда клинических [14–17] и экспериментальных [18–21] исследований, в которых обычно наблюдали уменьшение альбуминурии. Антиальбуминурический эффект ингибиторов SGLT-2 при СД обычно связывают с их способностью уменьшать гломерулярную гиперфильтрацию, возникающую на ранних стадиях этого заболевания. Полагают, что при начальной гипергликемии возрастает фильтрационный заряд глюкозы (количество профильтрованного олигосахаридов). В свою очередь, это активирует систему ее реабсорбции (SGLT-2 и SGLT-1), что дополнительно может приводить и к развитию гипертрофии проксимальных канальцев. Однако нарастание реабсорбции глюкозы, как уже указывалось выше, неизбежно ассоциируется и с ростом обратного всасывания натрия. Все это уменьша-

ет доставку натрия, воды и, возможно, других веществ (хлора, калия) в нижележащие отделы нефрона, в том числе, к области плотного пятна (*macula densa*). В конечном итоге, это приводит к включению механизма канальце-клубочковой обратной связи и в данном случае преимущественной афферентной вазодилатации с последующим ростом гломерулярного кровотока, внутриклубочкового гидростатического давления и развитием гиперфильтрации («тубулярная» гипотеза развития гиперфильтрации при СД) [22,23]. Напротив, при применении ингибиторов SGLT-2 модифицируются патофизиологические процессы, согласующиеся с «тубулярной» гипотезой развития гиперфильтрации при СД. Эти препараты повышают поступление натрия к началу дистального извитого канальца, что вызывает усиление входа этого катиона в клетки плотного пятна с последующим усилением секреции АТФ и накоплением аденозина в интерстиции и экстрагломерулярных мезангиальных клетках, что в итоге обеспечивает констрикцию приносящей артериолы. Афферентная вазоконстрикция, в свою очередь, приводит к уменьшению интрагломерулярного давления, гиперфильтрации и повреждения почек [22, 23]. Изученные нами животные не страдали СД. Поэтому нет оснований ожидать у них и наличия каких-либо проявлений гломерулярной гиперфильтрации. В таком случае нефропротекторный эффект эмпаглифлозина, связанный с его возможным вмешательством во внутриклубочковую гемодинамику, едва ли возможен. С другой стороны – наши данные не исключают того, что данный ингибитор SGLT-2 может оказывать определенное неблагоприятное воздействие на почки, усиливая альбуминурию и, возможно, экспрессию микроРНК-21 (см. рис. 1Ж) – малой некодирующей регуляторной РНК, которая, по-видимому, является важным участником и свидетелем развития повреждений почек [24–27].

Причины, по которым ингибиторы SGLT-2 могут способствовать развитию альбуминурии у исследованных нами животных, не ясны. Мы склонны полагать, что альбуминурия в данном случае носит тубулярный характер и связана с изменениями химического состава содержимого проксимальных канальцев. Во всяком случае, у экспериментальных животных обнаружены значимые прямые связи между экскрецией глюкозы и альбумина (см. рис. 2А, Б).

У животных с СН, получавших эмпаглифлозин, отмечено снижение экскреции неорганического фосфора по сравнению с крысами, которым

данный препарат не назначался (см. таблицу). Насколько нам известно, гипофосфатурический эффект ингибиторов SGLT-2 никем ранее не описывался. Причины этого явления остаются неясными. Однако необходимо иметь в виду следующее. Около 80% профильтровавшегося фосфата в условиях его обычного поступления с пищей реабсорбируется в начале извитой части проксимального канальца, главным образом, юкстамедулярных нефронов [28, 29]. Иными словами, реабсорбция большей части фосфата происходит там же, где и основной массы глюкозы.

Всасывание фосфата опосредуется натрий-зависимыми котранспортерами для неорганического фосфата (Pi), локализованными в мембранах щеточной каймы.

Идентифицировано три представителя семейства Na⁺-зависимых котранспортеров типа II, кодирующихся семейством генов SLC34 [29]. SLC34A1 (NAPI-IIa) экспрессируется, главным образом, в почках и ответствен примерно за 70–80% общей реабсорбции фосфата [30]. Другой представитель этого семейства – SLC34A3 (NAPI-IIc) также выявляется почти исключительно в почках [31]. SLC34A2 (NAPI-IIb) в основном экспрессируется в тонком кишечнике, а также других органах: яичках, легких, печени и лактирующих молочных железах [32].

В почках также выявлены натрий-зависимые транспортеры фосфата, относящиеся к семейству SLC20. PIT-2 (SLC20A2) локализован в мембранах щеточной каймы проксимальных канальцев, тогда как точное место расположения PIT-1 в почках неизвестно [33].

PIT-2 широко распространен в большинстве тканей. Его точная роль в ренальной реабсорбции фосфата в настоящее время не раскрыта. Однако у мышей с отсутствием обоих транспортеров NaPi-IIa и NaPi-IIc реабсорбция фосфата редуцируется более чем на 90%. Это может указывать на то, что вклад PIT-2 (и других возможных транспортеров фосфата) минимален [34].

Так или иначе, основные транспортеры для фосфата (NAPI-IIa) и глюкозы (SGLT-2) являются котранспортерами, участвующими в реабсорбции не только фосфора или глюкозы, но и натрия. Подавление активности SGLT-2 за счет эмпаглифлозина первоначально снижает и реабсорбцию натрия. Однако, как мы уже отмечали выше, такое нарастание экскреции натрия носит транзиторный характер [12, 13]. Это может быть связано с компенсаторной активацией других транспортеров, перемещающих натрий, в частности, NAPI-IIa. Конкретные меха-

низмы активации фосфат-натриевых котранспортеров в данной ситуации неизвестны.

Существуют исследования, выполненные в основном в 80–90-х годах прошлого века, результаты которых могут иметь косвенное отношение к последнему вопросу. В ряде работ было найдено, что у людей [35–37] или экспериментальных животных [38, 39] эугликемическая гиперинсулиемия ассоциируется с ограничением почечной экскреции фосфата. При этом, не исключено, что гиперинсулиемия подавляет секрецию паратгормона, за счет чего и достигается антифосфатурический эффект [36]. Следует, однако, иметь в виду, что снижение экскреции фосфора у людей, несмотря на уменьшение секреции паратгормона, в условиях гиперинсулиемии наблюдалось не всеми исследователями [40].

Инсулин, по-видимому, также может стимулировать 1 α ,25(OH)₂D₃ [41] – еще один фактор, способствующий усилению тубулярной реабсорбции фосфата [28]. Сведений о возможных ассоциациях между инсулином и FGF-23 в доступной литературе мы не обнаружили.

Не исключено, что инсулин способен и непосредственно стимулировать тубулярный транспорт как глюкозы [42], так и фосфата [43]. Возможно, эти эффекты сопрягаются через протеинкиназу Akt/PKB – один из ключевых ферментов в реализации действия инсулина на субцеллюлярном уровне [44]. Следует, правда, иметь в виду, что активация реабсорбции глюкозы через Akt2/PKB β показана для SGLT1 [42]. О таком эффекте в отношении SGLT2 неизвестно.

Так или иначе, имеющиеся данные свидетельствуют о возможной роли инсулина в сопряжении проксимальной реабсорбции глюкозы и фосфата. К сожалению, на основе этих сведений трудно объяснить антифосфатурический эффект эмпаглифлозина, поскольку, по крайней мере, в одной работе зафиксировано снижение концентрации инсулина под влиянием данного препарата у предиабетических крыс линии SHRcp [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные позволяют полагать, что описанные в ряде исследований нефропротективные эффекты ингибиторов SGLT-2, скорее всего, являются непрямыми и, преимущественно, определяются способностью данных препаратов устранять гипергликемию и гломерулярную гиперфильтрацию при сахарном диабете. Тем не менее, «почечные» последствия применения ингибиторов SGLT-2 и механизмы таких эффектов требуют дальнейшего изучения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Aziz Z, Absetz P, Oldroyd J et al. A systematic review of real-world diabetes prevention programs: learnings from the last 15 years. *Implement Sci* 2015;10, article 172 doi: 10.1186/s13012-015-0354-6
2. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Кисина АА и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению диабетической нефропатии. *Нефрология* 2015;19(1): 67-77 [Smirnov AV, Dobronravov VA, Kisina AA i dr. Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu diabeticheskoy nefropatii. *Nefrologiya* 2015;19(1): 67-77]
3. Mima A. Diabetic nephropathy: protective factors and a new therapeutic paradigm. *J Diabetes Complications* 2013;27(5):526–530
4. Hoshino J, Mise K, Ueno T et al. A pathological scoring system to predict renal outcome in diabetic nephropathy. *Am J Nephrol* 2015;41(4-5):337–344
5. Patschan D, Müller GA. Acute kidney Injury in diabetes mellitus. *Int J Nephrol* 2016; 2016:6232909
6. Tang SC, Chan GC, Lai KN. Recent advances in managing and understanding diabetic nephropathy. *F1000Res*. 2016 May 31;5. pii: F1000 Faculty Rev-1044. doi: 10.12688/f1000research.7693.1
7. Vallianou NG, Geladari E, Kazazis CE. SGLT-2 inhibitors: Their pleiotropic properties. *Diabetes Metab Syndr* 2016; pii: S1871-4021(16)30226-0. doi: 10.1016/j.dsx.2016.12.003. [Epub ahead of print]
8. Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia* 2017; 60(2):215-225
9. Бабенко АЮ, Байрашева ВК. Диабетическая нефропатия. Зависит ли ренопротекция от выбора сахароснижающей терапии. *Мед совет* 2015; (7): 32-43 [Babenko AYU, Bajrasheva VK. Diabeticheskaya nefropatiya. Zavisit li renoprotekciya ot vybora saharosnizhayushchej terapii. *Meditsinskij sovet* 2015; (7): 32-43]
10. Kalra S, Singh V, Nagrale D. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibition and the Glomerulus: A Review. *Adv Ther* 2016; 33(9):1502-1518
11. Карпов АА, Ивкин ДЮ, Драчева АВ и др. Моделирование постинфарктной сердечной недостаточности путем окклюзии левой коронарной артерии у крыс: техника и методы морфофункциональной оценки. *Биомедицина* 2014; (3):32-48 [Karpov AA, Ivkin DYU, Dracheva AV i dr. Modelirovanie postinfarktnoj serdechnoj nedostatochnosti putem okklyuzii levoj koronarnoj arterii u krysa: tekhnika i metody morfofunkcional'noj ocenki. *Bio-medicina* 2014; (3):32-48]
12. Kusaka H, Koibuchi N, Hasegawa Y et al. Empagliflozin lessened cardiac injury and reduced visceral adipocyte hypertrophy in prediabetic rats with metabolic syndrome. *Cardiovasc Diabetol* 2016;15(1):157-171
13. Heise T, Jordan J, Wanner C, Heer M et al. Pharmacodynamic effects of single and multiple doses of empagliflozin in patients with type 2 diabetes. *Clin Ther* 2016; Sep 28. pii: S0149-2918(16)30716-0. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.09.001
14. Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D et al. Efficacy and safety of canagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2, when used in conjunction with insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015;38(3):403–411
15. Kohan DE, Fioretto P, Tang W, List JF. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney Int* 2014; 85(4): 962–971
16. Barnett AH, Mithal A, Manassie J et al. EMPA-REG Renal Trial investigators Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2(5): 369–384
17. Yale JF, Bakris G, Cariou B et al. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15(5): 463–473
18. De Nicola L, Gabbai FB, Liberti ME et al. Sodium/glucose cotransporter 2 inhibitors and prevention of diabetic nephropathy: targeting the renal tubule in diabetes. *Am J Kidney Dis* 2014; 64(1): 16–24
19. Vallon V, Richter K, Blantz RC et al. Glomerular hyperfiltration in experimental diabetes mellitus potential role of tubular reabsorption. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10(12): 2569–2576
20. Terami N, Ogawa D, Tachibana H et al. Long-term treatment with the 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
21. 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
22. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N et al. The renal hemodynamic effect of SGLT2 inhibition in patients with type 1 diabetes. *Circulation* 2013:CIRCULATIONAHA. 113.005081
23. Takenaka T, Inoue T, Watanabe Y. How the kidney hyperfiltrates in diabetes: From molecules to hemodynamics. *World J Diabetes* 2015; 6(4): 576-582
24. Liu X, Hong Q, Wang Z et al. Transforming growth factor-β-sphingosine kinase 1/S1P signaling upregulates microRNA-21 to promote fibrosis in renal tubular epithelial cells. *Exp Biol Med (Maywood)* 2016; 241(3): 265-272
25. Yang Y, Xiao L, Li J et al. Urine miRNAs: potential biomarkers for monitoring progression of early stages of diabetic nephropathy. *Med Hypotheses* 2013; 81(2):274-278
26. Смирнов АВ, Кучер АГ, Добронравов ВА и др. Диетарный соевый протеин замедляет развитие интерстициального почечного фиброза у крыс с односторонней обструкцией мочеточника: введение в нутритивную эпигеномику. *Нефрология* 2012; 16(4): 75-83 [Smirnov AV, Kucher AG, Dobronravov VA i dr. Dietarnyj soevyj protein zamedlyayet razvitie intersticial'nogo pochechnogo fibroza u krysa s odnostoronnej obstrukciej mochechnoj: vvedenie v nutritivnyuyu ehpi-genomiku. *Nefrologiya* 2012; 16(4): 75-83]
27. Смирнов АВ, Карунная АВ, Зарайский МИ и др. Экспрессия микроРНК-21 в моче у пациентов с нефропатиями. *Нефрология* 2014; 18 (6): 59-63 [Smirnov AV, Karunnaya AV, Zarajskij MI i dr. Ehkspressiya mikroRNK-21 v moche u pacientov s nefropatiyami. *Nefrologiya* 2014; 18 (6): 59-63]
28. Wagner CA, Hernando N, Forster IC et al. The SLC34 family of sodium-dependent phosphate transporters. *Pflugers Arch* 2014; 466:139-153
29. Wagner CA, Rubio-Aliaga I, Biber J, Hernando N. Genetic diseases of renal phosphate handling. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29 (Suppl 4): iv45-54
30. Beck L, Karaplis AC, Amizuka N et al. Targeted inactivation of Npt2 in mice leads to severe renal phosphate wasting, hypercalciuria, and skeletal abnormalities. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95: 5372-5377
31. Segawa H, Kaneko I, Takahashi A et al. Growth-related renal type II Na/Pi cotransporter. *J Biol Chem* 2002;277:19665-19672
32. Hilfiker H, Hattenhauer O, Traebert M et al. Characterization of a murine type II sodium-phosphate cotransporter expressed in mammalian small intestine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:14564-14569
33. Villa-Bellosta R, Ravera S, Sorribas V et al. The Na⁺-Pi cotransporter PIT-2 (SLC20A2) is expressed in the apical membrane of rat renal proximal tubules and regulated by dietary Pi. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 296: F691-F699
34. Segawa H, Onitsuka A, Furutani J et al. Npt2a and Npt2c in mice play distinct and synergistic roles in inorganic phosphate metabolism and skeletal development. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 297: F671-F678
35. Raskin P, Pak CY. The effect of chronic insulin therapy on phosphate metabolism in diabetes mellitus. *Diabetologia* 1981; 21(1): 50-53
36. Shimamoto K, Higashiura K, Nakagawa M et al. Effects of hyperinsulinemia under the euglycemic condition on calcium and phosphate metabolism in non-obese normotensive subjects. *Tohoku J Exp Med* 1995;177(4):271-278

37. Ishimura E, Nishizawa Y, Emoto M et al. Effect of insulin on urinary phosphate excretion in type II diabetes mellitus with or without renal insufficiency. *Metabolism* 1996; 45(6):782-786

38. Guntupalli J, Rogers A, Bourke E. Effect of insulin on renal phosphorus handling in the rat: interaction with PTH and nicotinamide. *Am J Physiol* 1985; 249(4 Pt 2):F610-618

39. Guntupalli J, Allon M, Bourke E. Effects of physiologic hyperinsulinemia on renal phosphate handling in the rat: a role for calcium. *Miner Electrolyte Metab* 1989; 15(6):338-345

40. Nowicki M, Kokot F, Surdacki A. The influence of hyperinsulinaemia on calcium-phosphate metabolism in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13(10):2566-2571

41. Ikeda K, Matsumoto T, Morita K et al. The role of insulin in the stimulation of renal 1,25-dihydroxyvitamin D synthesis by parathyroid hormone in rats. *Endocrinology* 1987; 121(5):1721-1726

42. Kempe DS, Siraskar G, Fröhlich H et al. Regulation of renal tubular glucose reabsorption by Akt2/PKB β . *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 298(5):F1113-F1117

43. Kempe DS, Ackermann TF, Boini KM et al. Akt2/PKB β -sensitive regulation of renal phosphate transport. *Acta Physiol (Oxf)* 2010; 200(1):75-85

44. Lizcano JM, Alessi DR. The insulin signalling pathway. *Curr Biol* 2002; 12(7):R236-R238

Сведения об авторах:

Проф. Куликов Александр Николаевич
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-клинический исследовательский центр, отдел клинической физиологии и функциональной диагностики, руководитель. Тел.: (812) 338-71-23; e-mail: ankulikov2005@yandex.ru
Prof. Aleksandr N. Kulikov MD, PhD, DMedSci.
Affiliation: 197022 Russia, St-Petersburg, L.Tolstoy st., 6-8, First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Research and clinical research center, Department of clinical physiology and functional diagnostics, head. Phone (812) 338-71-23; e-mail: ankulikov2005@yandex.ru

Береснева Ольга Николаевна, канд. биол. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория клинической физиологии почек, ст. науч. сотр. Тел.: (812) 346-39-26, E-mail beresnevaolga@list.ru
Olga N. Beresneva – PhD, senior researcher
Affiliation: 197022 Russia, St-Petersburg, L.Tolstoy st., 17, build. 54 First Pavlov St.-Petersburg State Medical University Institute of Nephrology Laboratory of Clinical Physiology of the Kidney. Phone (812)346-39-26; E-mail beresnevaolga@list.ru

Парастаева Марина Магрезовна, канд. биол. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория клинической физиологии почек, ст. науч. сотр. Тел.: (812) 346-39-26, E-mail parastaeva@list.ru
Marina M. Parastaeva – PhD, senior researcher
Affiliation: 197022 Russia, St-Petersburg, L.Tolstoy st., 17, build. 54 First Pavlov St.-Petersburg State Medical University Institute of Nephrology Laboratory of Clinical Physiology of the Kidney. Phone (812)346-39-26; E-mail parastaeva@list.ru

Проф. Оковитый Сергей Владимирович
197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14. «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия», кафедра фармакологии и клинической фармакологии, зав. кафедрой. Тел.: (812) 234-13-29, e-mail: sergey.okovity@pharminnotech.com

Prof. Sergey V. Okovityi MD, PhD, DMedSci
Affiliation: 197022, Russia, St-Petersburg, Prof. Popova st., 14, lit.A. Saint-Petersburg State chemical-pharmaceutical academy, department of pharmacology and clinical pharmacology, head. Phone (812) 234-13-29, e-mail: sergey.okovity@pharminnotech.com

Иванова Галина Тажимовна, канд. биол. наук
199034, Россия, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6. Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, лаборатория экспериментальной и клинической кардиологии, ст. науч. сотр. Тел.: (812) 328-07-01, E-mail: tazhim@list.ru

Galina T. Ivanova, PhD, senior researcher
Affiliations: 199034 Russia, St-Petersburg, Makarov emb. 6, Institute of Physiology named after I. P. Pavlov Russian Academy of Sciences, Laboratory of Experimental and Clinical Cardiology. Phone: (812) 3280701, E-mail: tazhim@list.ru

Ивкин Дмитрий Юрьевич, канд. биол. наук
197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, лит. А. «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия», Центр экспериментальной фармакологии, директор. Тел.: (812) 234-13-29, e-mail: dmitry.ivkin@pharminnotech.com.

Dmitry Y. Ivkin, PhD
Affiliations: 199034, Russia, St-Petersburg, Prof. Popova st., 14, lit. A. St. Petersburg state chemical-pharmaceutical academy, Center of experimental pharmacology, director. Phone (812) 234-13-29, e-mail: dmitry.ivkin@pharminnotech.com

Ивкина Арина Сергеевна
197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, лит. А. Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Центр экспериментальной фармакологии, лаборатория фармакологических исследований, науч. сотр. Тел.: (812) 234-13-29, e-mail: arina.ivkina@pharminnotech.com.ru

Arina S. Ivkina, researcher
Affiliation: 197022 Russia, St-Petersburg, Prof. Popova st., 14, lit.A. St. Petersburg State chemical-pharmaceutical academy, Center of experimental pharmacology, pharmacological research laboratory. Phone (812) 234-13-29, e-mail: arina.ivkina@pharminnotech.com.ru.

Левыкина Елена Николаевна, канд. хим. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория биохимического гомеостаза, науч. сотр. Тел.: (812) 338-69-01, e-mail: levykina@mail.ru

Elena N. Levykina, PhD, researcher
Affiliation: 197022 Russia, St-Petersburg, L.Tolstoy st., 17, build. 54, First Pavlov St.-Petersburg State Medical University Institute of Nephrology Laboratory of Biochemical Homeostasis. Phone (812)3386901, e-mail: levykina@mail.ru

Проф. Зарайский Михаил Игоревич
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины. Тел.: (812) 346-39-26, e-mail: mzaraiski@yandex.ru
Prof. Mikhail I. Zaraiski, MD, PhD, DMedSci.
Affiliations: 197022 Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 6/8, build. 10, First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of clinical laboratory diagnostics with a course of molecular medicine. Phone (812) 346-39-26, e-mail: mzaraiski@yandex.ru

Карпов Андрей Александрович
194156, Россия, Санкт-Петербург, ул. Пархоменко, д. 15. Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, мл. науч. сотр. Тел.: (812) 702-51-68, e-mail: a-karpoff@mail.ru.
Andrey A. Karpov
Affiliations: 197022 Russia, St-Petersburg, Parkhomenko st, 15. Federal medical research center. VA Almazov, junior researcher
Phone (812) 702-51-68, e-mail: a-karpoff@mail.ru

Проф. Кучер Анатолий Григорьевич
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, заместитель директора. Тел.: +7921 4211817, E-mail: prof.kucher@yandex.ru
Prof. Anatoly G. Kucher MD, PhD, DMedSci.
Affiliations: 197022 Russia, St-Petersburg, L.Tolstoy st., 17, build. 54, First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Research and clinical research center, vice-director. Phone: +7921 4211817; E-mail: prof.kucher@yandex.ru

Зубина Ирина Михайловна, канд. биол. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-

исследовательский институт нефрологии, лаборатория биохимического гомеостаза, ст. науч. сотр. Тел.: (812) 338-69-01, e-mail: zubina@list.ru
Irina M. Zybyna, PhD, senior researcher
Affiliation: 197022 Russia, St-Petersburg, L.Tolstoy st., 17, build. 54 First Pavlov St.-Petersburg State Medical University Institute of Nephrology Laboratory of Biochemical Homeostasis
Phone (812)3386901, e-mail: zubina@list.ru

Галкина Ольга Владимировна, канд. биол. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория биохимического гомеостаза, зав. лаб. Тел.: (812) 338-69-01, e-mail: ovgalkina@mail.ru
Affiliation: 197022 Russia, St-Petersburg, L.Tolstoy st., 17, build. 54 First Pavlov St.-Petersburg State Medical University Institute of Nephrology Laboratory of Biochemical Homeostasis
Phone (812)3386901, e-mail: ovgalkina@mail.ru

Проф. Каюков Иван Глебович
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им.акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория клинической физиологии почек, заведующий. Тел.: (812) 346-39-26, E-mail: kvaka55@mail.ru
Prof. Ivan G. Kayukov MD, PhD, DMedSci.
Affiliations: 197022 Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st. 17, build. 54, First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Institute of Nephrology, Laboratory of Clinical Physiology of the Kidney, head. Phone (812) 346-39-26, E-mail: kvaka55@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 02.09.2016 г.
Принята в печать: 01.02.2017 г.