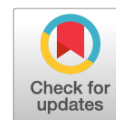


УДК 616/61(035)

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF1915-22>

Предполагаемые механизмы системного кардиоваскулярного действия глифлозинов

© Я.Ф. Зверев*¹, А.Я. Рыкунова²¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул;

² Федеральное государственное казенное образовательное учреждение высшего образования

«Барнаульский юридический институт Министерства внутренних дел Российской Федерации», Барнаул

Обзор литературы посвящен исследованию механизмов кардиопротективного действия нового класса сахароснижающих препаратов глифлозинов, ингибирующих совместный транспорт натрия и глюкозы в проксимальных отделах почечных канальцев. Проведенные крупномасштабные клинические испытания последних лет продемонстрировали благоприятное влияние этих соединений не только в отношении гликемического контроля, но и прогрессирования сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом. Анализ литературных данных показывает, что рассматриваемый эффект обусловлен как положительным системным кардиоваскулярным, так и прямым кардиотропным действием препаратов. В первой части обзора рассматривается системное влияние препаратов, включающее их диуретическое, натрийуретическое и антигипертензивное действие, повышение гематокрита, сосудистые эффекты, обеспечивающие влияние на артериальную жесткость, тонус гладкой мускулатуры и эндотелиальную дисфункцию. Отдельно обсуждаются метаболические эффекты ингибиторов котранспорта натрия и глюкозы 2-го типа, в том числе повышение липолиза, роль глюкагона и активации кетогенеза и их вклад в развитие вероятного кардиопротективного действия.

Ключевые слова: глифлозины; кардиопротективное действие; диуретический, антигипертензивный, сосудистый, метаболический эффекты.

Как цитировать:

Зверев Я.Ф., Рыкунова А.Я. Предполагаемые механизмы системного кардиоваскулярного действия глифлозинов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2021. Т. 19. № 1. С. 5–22. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF1915-22>

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF1915-22>

Proposed mechanisms of systemic cardiovascular action of gliflosins

© Yakov F. Zverev*¹, Anna Ya. Rykunova²¹ Altai State Medical University, Barnaul, Russia;² Barnaul Law Institute, Barnaul, Russia

The literature review is devoted to the study of the mechanisms of the cardioprotective action of a new class of glucose-lowering drugs glyflosins, which inhibit the joint transport of sodium and glucose in the proximal renal tubules. The large-scale clinical trials carried out in recent years have demonstrated the beneficial effect of these compounds not only on glyce-mic control, but also on the progression of heart failure in patients with diabetes mellitus. Analysis of literature data shows that the effect under consideration is due to both the positive systemic cardiovascular and direct cardiotropic action of the drugs. The first part of the review examines the systemic effect of drugs, including their diuretic, natriuretic and antihyper-tensive effects, increased hematocrit, vascular effects that influence arterial stiffness, smooth muscle tone, and endothelial dysfunction. The metabolic effects of type 2 sodium and glucose co-transport inhibitors are discussed separately, including an increase in lipolysis, the role of glucagon and activation of ketogenesis, and their contribution to the development of a prob-able cardioprotective effect.

Keywords: glyflosins; cardioprotective effect; diuretic, antihypertensive, vascular, metabolic effects.

To cite this article:

Zverev YaF, Rykunova AY. Proposed mechanisms of systemic cardiovascular action of gliflosins. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2021;19(1):5–22. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF1915-22>

Received: 12.01.2021

Accepted: 10.02.2021

Published: 25.03.2021

Как хорошо известно, сахарный диабет (СД) часто сочетается с нарушениями функционирования сердечно-сосудистой системы и почек. Сегодня установлено, что СД2 увеличивает риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) как ведущей причины смерти в 2–4 раза, а у 40 % больных СД2 на протяжении жизни развивается диабетическая нефропатия, приводящая к терминальной стадии почечной болезни [1, 2]. Поэтому идеальный препарат для лечения СД должен не только обеспечивать адекватный гликемический контроль, но и благоприятно влиять на течение сердечно-сосудистой и почечной патологии [3]. К сожалению, большинство сахароснижающих лекарственных препаратов не обладают подобными свойствами, а некоторые даже усугубляют течение ряда сопутствующих, в том числе сердечно-сосудистых, заболеваний [4–9]. Это обусловило появление в 2018 г. требований Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) США к противодиабетическим препаратам о необходимости предоставления данных относительно их безопасности, гарантирующих, что новые средства для лечения пациентов с СД2 не увеличат риск инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смертности [10]. Данные требования во многом обусловили проведение специальных исследований, касающихся безопасности клинического применения новой группы сахароснижающих препаратов, так называемых глифлозинов. Появление в последние годы этих лекарственных средств вызывает большой научный и практический интерес. В основе их противодиабетического эффекта лежит ингибирование транспортера SGLT2, обеспечивающего сцепленный реабсорбционный перенос натрия и глюкозы в почках, вызывая глюкозурию и тем самым обуславливая снижение содержания глюкозы в крови. Уникальная особенность этих ингибиторов SGLT2 (iSGLT2) — способность обеспечивать гипогликемический эффект независимо от функционирования поджелудочной железы и резистентности клеток организма к инсулину. Из значительного количества глифлозинов наиболее широкое распространение в странах Европы и в США получили сегодня дапаглифлозин (ДАПА), эмпаглифлозин (ЭМПА), канаглифлозин (КАНА), эртуглифлозин, сотаглифлозин. В Японии, кроме того, применяются ипраглифлозин, тофоглифлозин, лусеоглифлозин. В РФ зарегистрированы ДАПА (2014), ЭМПА (2014) и КАНА (2015). Названные препараты сходны по строению и различаются главным образом по степени селективности в отношении транспортеров SGLT 1-го и 2-го типов. Начиная с 2015 г., проведен ряд крупномасштабных многоцентровых плацебо-контролируемых исследований, касающихся эффективности и безопасности ингибиторов SGLT2, среди которых наиболее значимыми следует признать EMPA-REG OUTCOME, посвященное ЭМПА, CANVAS Program (КАНА) и DECLARE-TIMI 58 (ДАПА). Не вдаваясь в клинический анализ указанных

исследований, исчерпывающе проведенный за последние годы [11–15], отметим, что, несмотря на целый ряд различий включенных в исследования популяций, были получены сходные и во многом неожиданные результаты. Оказалось, что все три препарата продемонстрировали существенное снижение риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности и замедление прогрессирования хронической болезни почек. Это позволило в 2019 г. Европейскому обществу кардиологов рекомендовать применение ингибиторов SGLT2 (iSGLT2) в качестве препаратов первой линии терапии у пациентов с СД2 и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также с высоким риском их возникновения [15].

Разумеется, столь неожиданная эффективность не могла не вызвать повышенный интерес не только у диабетологов и кардиологов, но также и у фармакологов, пытающихся исследовать и понять суть плейотропных эффектов iSGLT2.

Цель данного обзора — попытка разобраться в механизмах благоприятного влияния этих препаратов на функционирование сердечно-сосудистой системы, оставив для отдельных исследований их нефропротективное действие и влияние на метаболизм мочевой кислоты.

Здесь следует отметить, что для объяснения явного кардиопротективного эффекта iSGLT2 существует множество гипотез. Большинство из них основано на данных, полученных на животных моделях или в экспериментах *in vivo* или *ex vivo*. В общем, это естественно для начального этапа изучения препаратов, обладающих принципиально новыми механизмами действия. Поэтому неудивительно, что практически каждый раздел обзора можно заканчивать фразой о необходимости дальнейшего углубленного изучения вопроса или проблемы.

Важнейшая проблема, которая требует исчерпывающего ответа: является ли неоспоримый кардиопротективный эффект глифлозинов результатом их системного действия, обусловлен прямым влиянием на сердце и сосуды или включает оба отмеченных подхода. К проблеме вплотную примыкают три следующих принципиальных вопроса: 1. Связано ли кардиопротективное действие рассматриваемых препаратов с их контролем за уровнем гликемии? 2. Как объяснить прямое действие глифлозинов на сердце человека, если учесть отсутствие в этом органе функционирующего натрий-глюкозного котранспортера SGLT2? А экспрессированный здесь транспортер SGLT1 не является, как уже было отмечено, основной мишенью для этих препаратов. 3. Проявляется ли кардиопротективное действие глифлозинов исключительно у больных СД2 или их эффективность можно прогнозировать при ССЗ, не связанных с СД?

Исходя из вышеизложенных рассуждений, целесообразно, на наш взгляд, разделить рассматриваемые кардиопротективные механизмы на системные и прямые кардиальные эффекты, что согласуется с представлениями ряда авторов [16, 17].

Диуретический и натрийуретический эффекты глифлозинов и их последствия

Итак, основной механизм гипогликемического действия глифлозинов у человека заключается в угнетении активности натрий-глюкозного котранспортера SGLT2, локализованного в начальных сегментах (S_1/S_2) проксимальных канальцев почек со стехиометрией 1 : 1, который обеспечивает реабсорбцию более 90 % профильтрованной в клубочках глюкозы. Оставшаяся глюкоза реабсорбируется в конечных сегментах проксимальных почечных канальцах с помощью другого натрий-глюкозного котранспортера SGLT1. Важно отметить, что здесь же в проксимальных канальцах локализован другой механизм обратного всасывания натрия с помощью изоформы 3 натрий-водородного обменника (NHE3), способствующего реабсорбции до 30 % профильтрованного натрия [18–20]. В условиях нормальной гликемии, когда содержание глюкозы в крови не превышает 180 мг/дл, через клубочек фильтруется около 125 мг/мин этого сахара. Когда обе отмеченные величины существенно возрастают, это приводит к «сбросу» излишней глюкозы в мочу.

Выяснено, что в условиях СД значительно увеличивается реабсорбция глюкозы. Прирост максимальной реабсорбции может составить 20 %, обеспечивая обратное всасывание до 600 г глюкозы в сутки. Этот патофизиологический механизм обеспечивается существенным повышением экспрессии белка-переносчика SGLT2, что было продемонстрировано как в клинике, так и в эксперименте, а также с помощью моделирования патологического процесса [21, 22]. В результате этого у больных СД нарастает в организме содержание Na^+ и воды, что, помимо развития периферических отеков, способствует увеличению сердечной пред- и постнагрузки, а повышение содержания натрия в кардиомиоцитах (КМЦ) обуславливает возможность неблагоприятного влияния на миокард, в частности, повышает риск развития аритмий [11]. Поэтому один из первых эффектов, зафиксированных в клинических исследованиях, — это увеличение натрийуреза, обусловленное угнетением активности натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа SGLT2 в проксимальных канальцах почек. Кроме того, было показано, что iSGLT2 способны ингибировать реабсорбцию натрия путем прямого подавления NHE3 в этом отделе нефрона, вероятно, за счет его фосфорилирования [23, 24]. Нереабсорбированная глюкоза, поступающая в нижележащие отделы почечных канальцев, индуцирует развитие умеренного осмотического диуреза на уровне 100–470 мл/сут [14]. Повышенное осмотическое давление, создаваемое нереабсорбированной глюкозой в просвете почечного канальца, нарушает обратное всасывание жидкости через плотные межклеточные контакты на апикальной мембране, снижая вклад парацеллюлярных путей в общую реабсорбцию натрия и воды [25].

Следует отметить, что характер отмеченных натрийуретического и диуретического эффектов существенно отличается от действия, свойственного классическим диуретическим препаратам, хотя количественно вполне сопоставим с некоторыми из них. И действительно, несмотря на изначально близкую величину экскреции натрия и воды, диуретический эффект глифлозинов более кратковременный, не сопровождается существенными потерями калия и сдвигом кислотно-щелочного равновесия. Их длительное применение не характеризуется столь серьезными метаболическими сдвигами, как гипергликемия и гиперурикемия, а также, что важно, активацией симпатической нервной системы (СНС). Наконец, для традиционных диуретиков не характерно столь выраженное кардиопротективное действие, которое в конечном счете проявляется в виде снижения смертности от сердечно-сосудистых причин и частоты госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Чем объяснить такие отличия в действии iSGLT2 и классических диуретиков? По-видимому, это обусловлено рядом причин. Наиболее распространенные диуретики, такие как петлевые и производные бензотиазида, действуют в более дистальных отделах нефрона, угнетая реабсорбцию электролитов в петле Генле и дистальных извитых канальцах соответственно. Что касается глифлозинов — их точка приложения, как уже отмечалось, проксимальный каналец, место, где наряду с натрием происходит реабсорбция глюкозы, мочевой кислоты и ряда других метаболитов. Поэтому, прямо угнетая их обратное всасывание, iSGLT2 вызывают глюкозурию и урикозурию, уменьшая тем самым, в отличие от других диуретиков, гипергликемию и гиперурикемию. По этой же причине, возможно, диуретический эффект ингибиторов SGLT2 довольно быстро нивелируется, что, как полагают, может быть обусловлено компенсаторным повышением реабсорбции натрия и воды в более дистальных отделах нефрона [25, 26]. Диуретический эффект iSGLT2 в первые дни после начала применения сопровождается уменьшением плазменного объема, что обуславливает гемоконцентрацию и повышение гематокрита на 4–5 %. Примерно такую же картину можно наблюдать и в первые дни после введения петлевых и тиазидовых диуретиков. Однако в случае с классическими мочегонными препаратами падение объема внутрисосудистой жидкости неминуемо вызывает нейрогуморальную активацию, в первую очередь, СНС, что препятствует благоприятному воздействию на сердце и сосуды. При применении же глифлозинов ситуация, очевидно, развивается несколько иначе. Во-первых, натрийурез в силу упомянутых выше обстоятельств длится недолго, но гемоконцентрация сохраняется. Недавно возникло предположение, что это объясняется особенностями влияния ингибиторов SGLT2 на процесс объемной регуляции в организме. Математическое моделирование позволило предположить, что глифлозины воздействуют в основном на объем

интерстициальной, а не внутрисосудистой жидкости [27]. С одной стороны, это позволяет уменьшить содержание натрия во внутренних органах, что может быть полезным при сердечно-сосудистых заболеваниях, в том числе при сердечной недостаточности и гипертонической болезни. С другой стороны, отсутствие существенных изменений внутрисосудистого объема не позволяет резко изменить артериальную перфузию внутренних органов и препятствует активации СНС [16, 28–30]. Косвенным свидетельством, подтверждающим это предположение, считается способность ДАПА в условиях длительного введения существенно снижать концентрацию Na^+ в коже пациентов с СД2 [31]. А ранее было показано, что концентрация Na^+ в коже и мышцах положительно коррелирует с риском сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с хронической болезнью почек [32, 33]. И наконец, специально проведенное измерение показало, что 8-недельное лечение тофоглифлозином значительно (на 400 мл) снижало объем интерстициальной жидкости у японцев, страдающих СД2 [34]. Что касается гемоконцентрации, то помимо первоначального уменьшения объема плазмы у глифлозинов имеются и другие возможности для повышения гематокрита. Иначе как объяснить, что, несмотря на прекращение кратковременного мочегонного эффекта, длившегося несколько дней, повышенный гематокрит на фоне приема ингибиторов SGLT2 сохранялся на протяжении нескольких месяцев [35]? Эти возможности могут быть связаны с прямым стимулирующим влиянием iSGLT2 на продукцию эритропоэтина (ЭП), как это было зафиксировано на фоне приема ЭМПА пациентами с СД2 и сопутствующей ишемической болезнью сердца [36]. Как уже отмечалось, гипергликемия при СД стимулирует на апикальной мембране проксимального почечного канальца экспрессию SGLT2, что повышает реабсорбцию глюкозы. Это приводит к активации на базальной мембране Na^+K^+ -насоса, который обеспечивает переборску попавшего в клетку совместно с глюкозой натрия в интерстиций. Этот процесс требует увеличенных затрат энергии и повышенного потребления кислорода, необходимого для продукции АТФ. В результате, в проксимальном нефроне развивается тубулоинтерстициальная гипоксия, приводящая к трансдифференцировке продуцирующих здесь ЭП интерстициальных фибробластов ($\text{FB}_{\text{Ерр}}$) в миофибробласты (myoFB), которые теряют способность продуцировать ЭП, поскольку обеспечивают образование фиброгенных молекул. Подавляя активность SGLT2, глифлозины нивелируют этот процесс и восстанавливают способность фибробластов продуцировать ЭП и, что не менее важно, ограничивают развитие почечного фиброза [3]. Показано также, что недостаток кислорода может привести к активации в почечной ткани индуцируемого гипоксией фактора (HIF) и как следствие — к повышению продукции ЭП, обеспечивая увеличение доставки кислорода к органам [37]. В экспериментах *in vitro* ДАПА

индуцировал HIF-1 в ишемизированной почечной ткани мышей и в подвергнутых ишемии культивируемых клетках почечных канальцев человека [38]. Кроме того, 12-недельный прием ДАПА 52 пациентами с ожирением и СД2 приводил к значительному увеличению гематокрита и концентрации гемоглобина, по мнению авторов, за счет выявленного снижения содержания белка гепсидина, известного супрессора эритропоэза, а также транзитного повышения уровня ЭП [39]. Как бы там ни было, лечение глифлозинами приводит к небольшому повышению гематокрита, что увеличивает доставку кислорода к тканям и может способствовать благоприятному исходу ССЗ [40].

Давно известно, что снижение артериального давления (АД) ассоциировано с уменьшением риска ССЗ и смертности при СД. Один из неоспоримых и быстро наблюдаемых эффектов глифлозинов — стойкое, хотя и небольшое, снижение АД. Это действие присуще практически всем iSGLT2, касается снижения как систолического, так и диастолического АД и в большей степени проявляется у больных СД в условиях повышенного давления. В исследовании EMPA-REG OUTCOME в течение трехлетнего периода наблюдения фиксировалось снижение систолического АД (на 3–6 мм рт. ст.) и диастолического АД (на 1–2 мм рт. ст.), цифры, с небольшими вариациями повторявшиеся в работах других клиницистов. Несомненно, снижение АД вносит положительный вклад в кардиопротективное действие препаратов, особенно с учетом того, что данный эффект возникает без сопутствующего учащения частоты сердечных сокращений [21].

Отметим, что снижение АД, по-видимому, не зависит от улучшения глифлозинами гликемического контроля. По крайней мере, у пациентов с СД2 и хронической болезнью почек, у которых сахароснижающий эффект ДАПА был незначительным, антигипертензивное действие сохранялось [41]. Механизм снижения АД, по всей видимости, многофакторный. Довольно быстрый эффект, без сомнения, обусловлен натрийурезом и диуретической реакцией. Кроме того, положительную роль играет сопутствующее снижение массы тела и уменьшение активности СНС. Не следует отвергать и вероятное прямое воздействие iSGLT2 на сосуды, приводящее к снижению жесткости артериальной стенки и уменьшению их резистивности.

На протяжении курса лечения глифлозинами пациенты с СД2 теряют в среднем 2–4 кг [3, 42, 43]. Обеспечивая экскрецию с мочой 60–80 г глюкозы, прием препаратов ведет к потере 240–320 калорий в сутки. При этом 60–70 % общей потери веса обусловлено уменьшением массы жировой ткани в основном за счет потери висцерального, подкожного и эпикардального жира. На крысах и мышках с ожирением показано, что в ответ на ингибирование SGLT2 наблюдалось повышение липолиза и окисления жирных кислот [44, 45]. Важно подчеркнуть,

что снижение массы тела сохранялось на протяжении всего срока лечения и даже в условиях комбинированного применения глифлозинов с противодиабетическими препаратами, вызывающими увеличение веса [21].

Между тем известно, что висцеральный и эпикардиальный жир продуцирует большое количество биоактивных молекул, которые эндокринным, паракринным и аутокринным способом могут негативно воздействовать на функционирование внутренних органов, в том числе на миокард, способствуя развитию ишемической болезни сердца (ИБС). В частности, показано, что объем эпикардиального жира прямо коррелирует с тяжестью ИБС [46]. Адипокины, высвобождаемые эпикардиальной и периваскулярной жировой тканью, вовлечены в развитие начальной фазы сердечной недостаточности. При этом такой адипокин, как лептин, усиливает воспалительный процесс в миокарде с развитием фиброза, в то время как другой адипокин, адипонектин, оказывает противовоспалительный и кардиопротективный эффекты [47]. В недавнем исследовании показано, что прием КАНА на протяжении 52 недель 200 больными СД2 приводил к восстановлению нарушенного равновесия, снижая на 25 % концентрацию в сыворотке крови лептина и повышая на 17 % содержание сывороточного адипонектина. Параллельно отмечалось снижение сывороточной концентрации ряда провоспалительных цитокинов [48]. В другом исследовании, проведенном японскими клиницистами, у пациентов с СД2 на фоне ИБС 6-месячный прием ДАПА приводил к существенному уменьшению массы эпикардиальной жировой ткани параллельно с достоверным снижением в сыворотке содержания провоспалительного фактора некроза опухоли- α (TNF- α) и тенденцией к уменьшению другой провоспалительной биомолекулы ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1). Эти данные позволили авторам предложить гипотезу, согласно которой профилактическое действие глифлозинов при сердечной недостаточности в значительной степени обеспечивается подавлением высвобождения лептина жировой тканью [49]. Для подтверждения этого предположения требуются дополнительные исследования.

Сегодня же можно уверенно говорить, что диуретический и натрийуретический эффекты и снижение уровня АД под влиянием глифлозинов приводят к ослаблению сердечной пред- и постнагрузки, что, без сомнения, способствует их кардиопротективному действию.

Сосудистые эффекты глифлозинов

Без сомнения, большой интерес представляет возможное положительное влияние глифлозинов на состояние сосудов. Изменение тонуса гладкой мускулатуры сосудов, артериальной жесткости (АЖ) и эндотелиальная дисфункция (ЭД) вносят значительный вклад в патогенез атеросклеротического процесса, развитие

сердечно-сосудистых и почечных заболеваний и считаются надежными предикторами сердечно-сосудистого риска. При этом показано, что АЖ как ключевой параметр сосудистых изменений характеризуется повышенной скоростью пульсовой волны, направленной как по ходу тока крови, так и в обратном направлении (отраженная волна). Это ведет к повышенному центральному систолическому и пульсовому давлению. Центральное систолическое давление отражает совокупность различных компонентов АЖ, важного параметра сердечной постнагрузки, и в значительной степени связано с сердечно-сосудистыми исходами [11, 50, 51]. Кроме того, изменения центрального пульсового давления свидетельствуют о связи между амплитудой прямой и обратной волн, повышенным риском возникновения ССЗ и причиной смерти от них [52]. В последние годы появился ряд исследований, фиксирующий положительное влияние глифлозинов на состояние жесткости артериальной стенки у пациентов с СД. Так, у 40 пациентов с СД1 ЭМПА существенно снижал параметры АЖ, в том числе скорость распространения пульсовой волны [53]. Полученные результаты подтвердились у пациентов с СД2, у которых ЭМПА наряду с показателями АД значительно улучшал характеристики АЖ и сосудистого сопротивления [54, 55]. При приеме КАНА в течение 6 мес. у 30 пациентов с СД2 было зафиксировано замедление скорости каротидно-фemorальной пульсовой волны [56]. Но еще до этого был проведен ретроспективный анализ, включавший 4 рандомизированных исследования длительного приема КАНА 2313 пациентами с СД2 [57]. Результаты анализа показали, что препарат не только снижал среднее систолическое и среднее диастолическое давление, но и улучшал ряд сердечно-сосудистых физиологических маркеров, в том числе снижал среднее пульсовое давление. В недавнем пилотном клиническом исследовании было показано снижение АЖ у больных СД2 под влиянием тофоглифлозина, причем авторы связывают эффект с улучшением функции печени [58].

Попытки выяснить причины положительного влияния глифлозинов на АЖ показали наличие прямой корреляции между снижением центрального пульсового давления и амплитудой отраженной волны, с одной стороны, и уровнем высокочувствительного С-реактивного белка — с другой. Это позволило предположить связь между улучшением АЖ под влиянием ЭМПА с уменьшением воспалительного процесса, возникающего в сосудистой стенке при СД. На это указывает ослабление показателей окислительного стресса, а также уменьшение образования конечных продуктов гликирования на фоне приема глифлозинов [51]. Целый ряд экспериментальных исследований, проведенных с использованием животных, подтверждает такие возможности [59–62].

Хорошо известно значение ЭД в патофизиологии СД, способствующее развитию и прогрессированию макро- и микрососудистых нарушений. Гипергликемия,

инсулиновая резистентность, гиперинсулинемия, дислипидемия — основные факторы, вовлекаемые в патогенез ЭД при СД. Поэтому нельзя обойти вниманием возможное влияние ингибиторов SGLT2 на ЭД. При сравнении двух одинаковых по количеству групп больных СД2, половина из которых ($n = 40$) на протяжении 16 нед. получала 1500 мг/день метформина, вторая — 750 мг метформина + 5 мг ДАПА, оказалось, что во второй группе показатели ЭД были выражены в меньшей степени, что определяли с помощью маркера ЭД в плечевой артерии методом поток-опосредованной дилатации (FMD) [63]. Интересно, что в этой же группе было зафиксировано значительное снижение содержания в моче 8-гидрокси-2'-деоксигуанозина (8-OHdG), биомаркера окислительного стресса, повышение которого ранее было зафиксировано на фоне прогрессирования атеросклероза и диабетической васкулопатии [63]. Подобные результаты были получены и в эксперименте [59, 64]. В другом клиническом исследовании, проведенном итальянскими авторами, ДАПА у 16 пациентов с СД2 не только снижал скорость распространения пульсовой волны, но и значительно улучшал показатель FMD (с $2,8 \pm 2,2$ до $4,0 \pm 2,1$ %; $p < 0,05$), что авторы предположительно связывают с ослаблением ОС [65]. Важно отметить, что выявленное уменьшение FMD происходило на фоне не менявшегося диаметра плечевой артерии, а также независимо от экзогенного донатора NO глицерина тринитрата, что указывает на селективный эндотелий-зависимый характер полученного эффекта [65]. Прием в течение 6 мес. того же ДАПА пациентами с СД2 привел к улучшению периферической микроваскулярной эндотелиальной функции, оценивавшейся с помощью индекса RH-PAT, показателя реактивной гиперемии [66]. Авторы обратили внимание, что результат прямо коррелировал с уменьшением массы абдоминального висцерального жира, снижением систолического давления и повышением уровня адипонектина в плазме крови. Наконец, совсем недавно проведенное клиницистами из Малайзии рандомизированное двойное-слепое плацебо-контролируемое исследование с привлечением 81 больного СД2 и сопутствующей ИБС [67] показало, что у 40 пациентов в результате 12-недельного приема ДАПА было зафиксировано значительное снижение уровня гликированного гемоглобина, глюкозы крови натощак, а также суррогатных маркеров эндотелиальной функции, в том числе молекул межклеточной адгезии 1 (ICAM-1), эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) и высокочувствительного С-реактивного белка (hs-CRP).

С учетом приведенных немногочисленных клинических данных выглядит абсолютно логичным и своевременным запланированное многоцентровое открытое рандомизированное исследование PROCEED с привлечением 110 участников с СД2, подтвержденной ЭД и хронической болезнью почек, проводимое в Японии с целью

выяснения эффективности ипраглифлозина в отношении ЭД у этих пациентов [68].

Относительно механизмов воздействия ингибиторов SGLT2 на состояние сосудистого эндотелия остается много невыясненных вопросов. Проведенные экспериментальные исследования позволяют предположить связь развития окислительного стресса и воспалительного процесса в эндотелии с преждевременным старением эндотелиальных клеток на фоне сахарного диабета. Так, в условиях 12-недельного введения ипраглифлозина крысам с экспериментальным СД1 было зарегистрировано значительное снижение печеночного уровня биомаркеров ОС, плазменного содержания провоспалительных цитокинов и С-реактивного белка [69]. У мышей и крыс с индуцированным СД ЭМПА и ДАПА подавляли активность NADPH оксидазы, продукцию активных форм кислорода (АФК) и экспрессию ряда провоспалительных генов [70, 71]. А в недавнем исследовании *in vitro* было показано, что предварительное введение ЭМПА предотвращало образование АФК в эндотелиальных клетках пупочной вены и коронарных артерий человека, подвергнутых воздействию TNF- α . Это позволило сделать вывод о прямом влиянии ЭМПА на клетки сосудистого эндотелия, обеспечивающем противовоспалительный и антиоксидантный эффекты [72–74]. Несомненный интерес представляет роль глифлозинов в повышении восстановления в сосудистых клетках оксида азота (NO), известного регулятора эндотелиальной функции и расслабления гладкой мускулатуры сосудов. В клетках эндотелия аорты мышей с СД ипраглифлозин восстанавливал фосфорилирование эндотелиальной eNOS и серин-треониновой киназы Akt [64]. В экспериментах на самках свиней с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) 9-недельное введение ДАПА наряду с улучшением функции левого желудочка сердца и уменьшением содержания в ткани аорты провоспалительных цитокинов интерлейкина-6 (IL-6) и TNF- α приводило к восстановлению сниженной экспрессии eNOS и протеинкиназы G (PKG). КАНА также значительно увеличивал экспрессию eNOS у недиабетических мышей, сниженную в результате ишемического/реперфузионного повреждения миокарда, обуславливая повышение связанной с эндотелием вазодилатации [75]. Эти, как и другие подобные данные, привели к предположению, согласно которому iSGLT2 активируют в сосудистых клетках сигнальный каскад: активация VEGF (сосудистый эндотелиальный фактор роста) → фосфорилирование и активация серин/треониновой киназы Akt → фосфорилирование и активация eNOS → активация NO → образование цГМФ → активация потенциал-зависимых калиевых каналов (K_v). Активация последних приводит к гиперполяризации мембран клеток гладкой мускулатуры сосудов с последующим снижением внутриклеточной концентрации Ca^{2+} и ослаблением контрактальной реакции с проявлением вазодилатации

и снижением АД [76–78]. Кроме того, недавно было установлено, что ЭМПА в культивируемом эндотелии и сегментах коронарных артерий свиней помимо подавления ОС, повышения экспрессии eNOS и образования NO предотвращал индуцируемое ангиотензином II старение эндотелиальных клеток [79]. Сходным образом ЭМПА в эндотелиальных клетках аорты крыс ZSF1 предотвращал уровень маркеров старения эндотелия (p53, p21, p16) и увеличивал экспрессию eNOS [80]. Правда, не так давно появились сведения, заставляющие частично усомниться в справедливости этой гипотезы. В специальном проведенном исследовании *in vitro* было показано, что ДАПА вызывал релаксацию колец аорты, сокращенных фенилэфрином через прямую активацию K_v -каналов и PKG, но не посредством влияния на другие калиевые и кальциевые каналы, внутриклеточную концентрацию Ca^{2+} , NO и эндотелий [81]. Таким образом, из сказанного ясно, что механизм(ы) прямого вазодилатирующего действия нуждается в дальнейшем изучении.

Хорошо известно, что чрезмерная активация СНС вносит существенный вклад в патогенез СД наряду с ожирением, гипертонической болезнью, хроническим заболеванием почек и застойной сердечной недостаточностью. Причем часто наблюдаемая в условиях СД тахикардия, как выяснилось, ассоциируется с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и повышенным риском смерти [26]. Особенностью же действия глифлозинов является отсутствие сопутствующего снижению АД и диуретическому действию рефлекторного увеличения частоты сердечных сокращений [16, 82, 83]. Этот факт обусловил естественное предположение о возможном ингибирующем влиянии iSGLT2 на активность СНС [84]. И хотя мы располагаем пока весьма скудными данными, некоторые результаты заслуживают внимания. Прием лусеоглифлозина пациентами с СД2 позволил выявить снижение симпатической активности, особенно в условиях ее чрезмерного исходного повышения [85]. В экспериментах на мышцах, потреблявших высокожировую диету, ДАПА уменьшал в сердце содержание тирозингидроксилазы, важнейшего фермента, вовлеченного в синтез катехоламинов [86]. А в условиях длительного введения ДАПА свиньям с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса было зафиксировано снижение экспрессии тирозингидроксилазы, содержания норэпинефрина в ткани аорты, а также плазменной концентрации норметанефрина, продукта катаболизма норэпинефрина [78, 87]. Эти находки открывают перспективы нового подхода к изучению влияния ингибиторов SGLT2 на функционирование сердечно-сосудистой системы.

Глифлозины, метаболизм кетонов и кардиопротективный эффект

Нарушение почечной реабсорбции глюкозы под влиянием ингибиторов SGLT2, индуцирующее глюкозурию, приводит к уменьшению содержания этого сахара

в крови и обуславливает снижение выработки инсулина. Возникает состояние аналогичное голоданию, сопровождающееся повышенным образованием и высвобождением глюкагона. Установлено, что это состояние характеризуется существенным снижением в крови (на 25 %) отношения инсулин/глюкагон с увеличением функциональной роли последнего. Кроме того, появились сведения относительно возможного прямого стимулирующего воздействия глифлозинов на альфа-клетки островков поджелудочной железы, ведущего к увеличению секреции глюкагона. Эта возможность в последнее время стала предметом оживленной дискуссии и пока не получила однозначного решения. С одной стороны, в альфа-клетках человека и грызунов выявлены SGLT2-чувствительные рецепторы, ингибирование которых обуславливает повышение секреции глюкагона [88, 89]. В других экспериментах экспрессию SGLT2 в этих клетках поджелудочной железы идентифицировать не удалось, а изменение секреции гормона не было связано с рецепторами, чувствительными к этому транспортеру [65, 90–92]. Не вдаваясь в подробности дискуссии, резюмируем, что пока вопрос до конца не решен, но научное сообщество, по-видимому, на пути к консенсусу. Недавнее исследование, включившее богатый материал, полученный от 207 доноров и 665 изолированных островков поджелудочной железы, показало высокую вариабельность экспрессии SGLT2 как между различными донорами, так и между островками, взятыми у одного и того же человека, а у троих доноров экспрессия транспортера вообще не определялась [93]. Учитывая противоречивость полученных результатов, представляется целесообразным согласиться с предположением исследователей из Великобритании [94]. Согласно предлагаемой гипотезе глифлозины могут влиять на секрецию глюкагона островками Лангерганса человека следующими путями:

1) прямым — угнетение SGLT2 изменяет внутриклеточную концентрацию глюкозы и Na^+ , что ведет к изменению метаболизма и мембранного потенциала альфа-клеток островков поджелудочной железы. Уменьшение поглощения этими клетками глюкозы и ее метаболизма снижает цитозольное отношение АТФ/АДФ с повышением активности АТФ-зависимых калиевых каналов, а также устранением деполяризующего эффекта Na^+ . Как такой механизм повлияет на секрецию глюкагона пока предсказать трудно;

2) паракринным — в обычных условиях инсулин, вырабатываемый бета-клетками, стимулирует инсулиновые рецепторы на мембранах дельта-клеток островков Лангерганса, что ведет к повышению активности SGLT1 и/или SGLT2, высвобождению Ca^{2+} из внутриклеточных хранилищ дельта-клеток и активации экзоцитоза соматостатина, который угнетает секрецию глюкагона из альфа-клеток. Ингибирование глифлозинами SGLT угнетает этот процесс, что способствует секреции глюкагона;

3) непрямым — ингибиторы SGLT2 через увеличение глюкозурии снижают уровень глюкозы в крови, что обуславливает усиление высвобождения глюкагона альфа-клетками, который повышает эндогенную продукцию глюкозы [94].

Из представленных сведений очевидно, что вопрос, касающийся прямого влияния глифлозинов на поджелудочную железу, остается открытым и требует отдельного изучения.

Как бы там ни было, применение iSGLT2 вызывает небольшое, но стабильное увеличение плазменной концентрации глюкагона. А это приводит к ряду последствий в организме. Во-первых, следует напомнить о прямом влиянии глюкагона на миокард. Давно известен положительный инотропный и хронотропный эффекты этого гормона, обусловленные стимуляцией синтеза цАМФ в КМЦ без активации СНС, а также его антиаритмическое действие. Не исключено, что отмеченные свойства глюкагона также могут вносить вклад в кардиопротекцию, имеющую место при лечении глифлозинами. Однако не следует забывать, что назначение глюкагона ранее, как правило, считалось вредным при СД из-за свойственного ему повышения уровня глюкозы. Это еще один вопрос, на который пока нет определенного ответа [95].

Особый интерес вызывают сегодня метаболические эффекты глюкагона, к которым относятся стимуляция глюконеогенеза, липолиза и кетогенеза, и что требует более подробного обсуждения.

Активация глюконеогенеза в печени способствует увеличению эндогенной продукции глюкозы. Однако более весомый сахароснижающий эффект iSGLT2 за счет угнетения ее почечной реабсорбции, по-видимому, нивелирует их влияние на глюконеогенез [11, 88, 96]. Более значимым представляется влияние увеличивающегося содержания глюкагона на метаболизм кетонов.

Как известно, глюкагон стимулирует в адипоцитах липолиз, активируя гормон-чувствительную липазу, которая способствует образованию свободных жирных кислот (СЖК) из триглицеридов. СЖК поступают в гепатоциты, в митохондриях которых глюкагон стимулирует кетогенез. Здесь окисление СЖК ведет к образованию двух из трех главных кетоновых тел ацетоацетата (АцАц) и более стабильного 3-β-гидроксибутирата (β-ГБ) из ацетила-КоА. Один из ключевых ферментов каскада синтеза кетоновых тел — митохондриальная ГМГ-КоА-синтаза. Этот фермент стимулируется глюкагоном, что ведет к увеличению синтеза кетоновых тел [96].

Действие глюкагона, активирующее образование кетоновых тел под влиянием глифлозинов, по-видимому, имеет как положительное, так и отрицательное значение. Диабетический кетоацидоз (ДКА), иногда возникающий при применении iSGLT2, является одним из наиболее серьезных побочных эффектов этих препаратов [97]. Отметим, правда, что развивающаяся гиперкетонемия

при приеме глифлозинов далеко не всегда приводит к ДКА. Так, частота гиперкетонемии при применении различных доз тофоглифлозина колебалась у японцев от 3,4 до 12,1 %, но при этом случаев ДКА зафиксировано не было [98]. Аналогичным образом в исследовании EMPA-REG OUTCOME наблюдение в течение 3 лет за пациентами с СД2, принимавшими ЭМПА, не выявило развития кетоацидоза по сравнению с пациентами, получавшими плацебо [99]. С другой стороны, исследование FARES с марта 2013 г. по май 2015 г. выявило в общем 73 случая развития ДКА у пациентов с СД1 и СД2, принимавших КАНА, ЭМПА и ДАПА [101]. У лиц, страдающих СД2, рассчитанная частота ДКА составила от 0,52 до 0,76 на 1000 пациентов в год при приеме 100 и 300 мг в день КАНА соответственно. А при назначении ЭМПА частота ДКА у больных СД2 была меньше 0,1 % [100, 101].

С другой стороны, мягкий кетоз, индуцированный iSGLT2, может, по-видимому, оказать определенное благоприятное действие у больных СД в силу своего метаболического эффекта, особенно в условиях диабетической кардиомиопатии.

Для непрерывного обеспечения контрактильной функции миокарду требуется огромное количество энергии, которое он получает из различных источников. Около 95 % энергии миокард получает из окислительного метаболизма митохондрий и примерно 5 % — из реакций гликолиза. Главными субстратами митохондриального окисления являются СЖК, на долю которых приходится 60–70 %, и глюкоза, окисление которой обеспечивает около 20–30 % производимой энергии. Кроме того, небольшая часть энергии в митохондриях обеспечивается окислением аминокислот, лактата и кетоновых тел [47]. Здоровое сердце обладает способностью быстро переключаться с одного источника энергии на другие в зависимости от наличия субстрата, рабочей нагрузки, гормонального фона и уровня перфузии ткани, как это происходит при голодании, длительной физической нагрузке, употреблении высокожирной низкоуглеводной (кетогенной) диеты [96, 102]. В условиях диабетической кардиомиопатии сердце утрачивает такую метаболическую гибкость, и миокард становится более зависимым от окисления СЖК [103, 104]. Повышенная утилизация этого субстрата как источника АТФ может вести к накоплению промежуточных продуктов метаболизма СЖК. Это может способствовать липотоксичности и повреждению саркоплазматического ретикулума КМЦ и ведет к нарушению функционирования миокарда, при котором продуцируется значительно меньше молекул АТФ, чем при митохондриальном окислении глюкозы [47, 87]. Кроме того, с прогрессированием СН, как частого исхода диабетической кардиомиопатии, происходит существенное снижение окислительного метаболизма митохондрий и увеличивающаяся зависимость от анаэробного гликолиза как источника энергии [16]. В этих условиях увеличение потребления кардиомиоцитами кетоновых

тел повышает эффективность сердечной деятельности. Дело в том, что метаболизм кетоновых тел считается более энергетически выгодным источником энергии, обеспечивающим больше продукции АТФ на молекулу кислорода, чем СЖК, и большее количество высвобождаемой энергии, чем при окислении глюкозы [87]. Кетоновые тела, содержание которых существенно возрастает в крови в результате стимуляции глифлозинами липолиза и кетогенеза, достигают сердца и в митохондриях КМЦ путем активации ряда ферментов легко и быстро по сравнению с конверсией СЖК и глюкозы превращаются в ацетил-КоА. Исходя из этого, факт активации кетогенеза позволил выдвинуть перспективную гипотезу о кетоновых телах как альтернативном источнике энергии для ослабленного миокарда при применении глифлозинов, что может объяснить их кардиопротективный эффект, зафиксированный в известных клинических испытаниях [105–107].

С этой гипотезой согласуется ряд экспериментальных данных. На мышинной модели сердечной недостаточности кардиоспецифическая сверхэкспрессия β -ГБ облегчала течение заболевания и улучшала контрактильную функцию миокарда [108]. А кардиомиоцит-специфическое снижение потребления кетоновых тел у нокаутных животных, напротив, усугубляло [109]. Предложенная гипотеза находит подтверждение в экспериментальных исследованиях при применении как iSGLT2, так и β -ГБ на моделях сердечной недостаточности и без СД [87, 110].

Кроме того, оказалось, что кетоновые тела благоприятно влияют на поглощение миокардом аминокислот с разветвленными боковыми цепями (ВСАА), еще одного источника энергии. У мышей с генетически обусловленным дефектом катаболизма ВСАА быстро развивалась сердечная недостаточность, тогда как фармакологическое их восстановление, напротив, замедляло этот процесс [111]. Поэтому возникло предположение, что глифлозины повышают потребление миокардом ВСАА, оказывая терапевтическое влияние в условиях диабетической кардиомиопатии. В эксперименте показано, что наряду со снижением потребления глюкозы и повышением эффекта кетоновых тел, ЭМПА увеличивал утилизацию миокардом ВСАА за счет стимуляции активности ферментов, ответственных за их метаболизм.

Косвенным подтверждением благотворной роли аминокислот с разветвленными боковыми цепями в качестве альтернативного источника энергии для миокарда при использовании ингибиторов SGLT2 явилось клиническое наблюдение, согласно которому прием ЭМПА увеличивал содержание в плазме крови пациентов с СД2 ацилкарнитинов — метаболитов ВСАА [112].

Выяснилось также, что кетоновые тела не только служат энергетическим источником в миокарде, но и оказывают благоприятное влияние на процессы внутриклеточного сигналинга. Так, показано, что β -ГБ является эндогенным ингибитором гистондеацетилаз, ферментов, воздействующих на ацетилирование гистонов и посредством этого регулирующих экспрессию генов, играющих роль в патогенезе СД и окислительного стресса. Ингибирование этих ферментов оптимизирует метаболизм глюкозы, способствует адаптации клеток миокарда к окислительному стрессу и ослабляет воспалительный процесс [113–115].

Наконец, следует отметить появившиеся недавно сведения, что β -ГБ способен ингибировать рецепторы СЖК FFAR3 или GRP41. Поскольку FFAR3 обильно экспрессированы в симпатических ганглиях, их ингибирование с помощью β -ГБ подавляет симпатическую активность и, в частности, частоту сердечных сокращений [116]. Это наблюдение представляется важным, если учесть вышеотмеченную способность глифлозинов снижать АД без учащения пульса.

Суммируя сказанное, присоединимся к мнению ряда авторов, согласно которому мягкий кетоз, вызываемый применением ингибиторов SGLT2, может оказать весьма полезное влияние на организм пациентов с СД, обеспечивая сердце более эффективным альтернативным источником энергии, активируя ряд внутриклеточных сигнальных путей, оптимизирующих деятельность КМЦ, в том числе функционирование митохондрий [47, 96]. Из вышесказанного видно, что большинство данных относительно метаболических эффектов глифлозинов получено из экспериментов, проведенных *in vitro*, или на животных моделях. Однако клинических данных, подтверждающих высказанные выше предположения, явно недостает. Исследования, проводимые в клинике сегодня, такие как EMPA-TROPISM [87], призваны восполнить этот пробел.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Yuan C.M., Nee R., Seckowski K.A., et al. Diabetic nephropathy as the cause of end-stage kidney disease reported on the medical evidence from CMS2728 at a single center // Clin Kidney J. 2017. Vol. 10, No. 2. P. 257–262. DOI: 10.1093/ckj/cfw112
2. Einarson T.R., Acs A., Ludwig C., Panton U.H. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017 // Cardiovasc Diabetol. 2018. Vol. 17, No. 1. P. 83. DOI: 10.1186/s12933-018-0728-6
3. Bonora B.M., Avogarj A., Fadini G.P. Extraglycemic effects of SGLT2 inhibitors: a review of the evidence. Diabetes Metab Syndr Obes. 2020. Vol. 13. P. 161–174. DOI: 10.2147/DMSO.S233538
4. Кобалава Ж.Д., Ешнязов Н.Б., Медовщиков В.В., Касанова Э.Р. Сахарный диабет 2-го типа и сердечная недостаточность: инновационные возможности управления прогнозом // Кардиология. 2019. Т. 59, № 4. С. 76–87. DOI: 10.18087/cardio.2019.4.10253

5. Penman A., Hancock H., Papavasiliou E., et al. Risk factors for proliferative diabetic retinopathy in African Americans with type 2 diabetes // *Ophthalmic Epidemiol.* 2016. Vol. 23, No. 2. P. 88–93. DOI: 10.3109/09286586.2015.1119287
6. Kaul S., Bolger A.F., Herrington D., et al. Thiazolidinedione drugs and cardiovascular risks: a science advisory from the American Heart Association and American College Of Cardiology Foundation // *J Am Coll Cardiol.* 2010. Vol. 55, No. 17. P. 1885–1894. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.02.014
7. Douros A., Dell'Aniello S., Yu O.H., et al. Sulfonylureas as second line drugs in type 2 diabetes and the risk of cardiovascular and hypoglycaemic events: population based cohort study // *BMJ.* 2018. Vol. 362. P. k2693. DOI: 10.1136/bmj.k2693
8. Powell W.R., Christiansen C.L., Miller D.R. Meta-analysis of sulfonylurea therapy on long-term risk of mortality and cardiovascular events compared to other oral glucose-lowering treatments // *Diabetes Ther.* 2018. Vol. 9, No. 4. P. 1431–1440. DOI: 10.1007/s13300-018-0443-z
9. Fitchett D.H., Udell J.A., Inzucchi S.E. Heart failure outcomes with diabetes // *Eur J Heart Fail.* 2017. Vol. 19, No. 1. P. 43–53. DOI: 10.1002/ehf.633
10. Lo K.B., Gul F., Ram P., et al. The effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular and renal outcomes in diabetic patients: A systematic review and meta-analysis // *Cardiorenal Med.* 2019. Vol. 10, No. 1. P. 1–10. DOI: 10.1159/000503919
11. Салухов В.В., Демидова Т.Ю. Эмпаглифлозин как новая стратегия управления исходами у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и высоким кардиоваскулярным риском // *Сахарный диабет.* 2016. Т. 19, № 6. С. 494–510. DOI: 10.14341/DM8216
12. Мосикян А.А., Чжао В., Галанкин Т.Л., Колбин А.С. Анализ исследований EMPA-REG OUTCOME, LEADER и SUSTAIN-6: возможные механизмы снижения сердечно-сосудистого риска под действием новых сахароснижающих средств // *Клиническая фармакология и терапия.* 2017. Т. 26, № 2. С. 77–82.
13. Кобалава Ж.Д., Киякбаев Г.К. Сахарный диабет 2 типа и сердечно-сосудистые осложнения: можно ли улучшить прогноз назначением сахароснижающих препаратов? // *Российский кардиологический журнал.* 2018. Т. 23, № 8. С. 79–91. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-8-79-91
14. Кобалава Ж.Д., Лазарев П.В., Виллевалде С.В. Ингибиторы SGLT2: обоснование и перспективы применения при сердечной недостаточности // *Кардиология.* 2018. Т. 58, № 2. С. 42–54. DOI: 10.18087/cardio.2018.2.10087
15. Шестакова М.В. Исследование DECLARE-TIMI 58 в контексте EMPA-REG OUTCOME и CANVAS // *Сахарный диабет.* 2019. Т. 22, № 6. С. 592–601. DOI: 10.14341/DM10289
16. Lopaschuk G.D., Verma S. Mechanisms of cardiovascular benefits of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors. A state-of-the-Art Review // *JACC Basic Transl Sci.* 2020. Vol. 5, No. 6. P. 632–644. DOI: 10.1016/j.jacbs.2020.02.004
17. Maejima Y. SGLT2 inhibitors play a salutary role in heart failure via modulation of the mitochondrial function // *Front Cardiovasc Med.* 2020. Vol. 6. P. 186. DOI: 10.3389/fcvm.2019.00186
18. Pessoa T.D., Campos L.C., Carraro-Lacroix L., et al. Functional role of glucose metabolism, osmotic stress, and sodium-glucose cotransporter isoform-mediated transport on Na⁺/H⁺ exchanger isoform 3 activity in the renal proximal tubule // *J Am Soc Nephrol.* 2014. Vol. 25, No. 9. P. 2028–2039. DOI: 10.1681/ASN.2013060588
19. Sha S., Polidori D., Heise T., et al. Effect of the sodium glucose cotransporter 2 inhibitor canagliflozin on plasma volume in patients with type 2 diabetes mellitus // *Diabetes Obes Metab.* 2014. Vol. 16, No. 11. 1087–1095. DOI: 10.1111/dom.12322
20. Salocinski K., Richards J., All S., et al. Transcriptional regulation of NHE3 and SGLT1 by the circadian clock protein Per1 in proximal tubule cells // *Am J Physiol Renal Physiol.* 2015. Vol. 309, No. 11. P. F933–F942. DOI: 10.1152/ajprenal.00197.2014
21. Шестакова М.В., Сухарева О.Ю. Глифлозины: особенности сахароснижающего действия и негликемические эффекты нового класса препаратов // *Клиническая фармакология и терапия.* 2016. Т. 25, № 2. С. 65–71.
22. Nespoux J., Vallon V. Renal effects of SGLT2 inhibitors: an alternative search // *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2020. Vol. 29, No. 2. P. 190–198. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000584
23. Fu Y., Gerasimova M., Mayoux E., et al. SGLT2 inhibitor empagliflozin increases renal NHE3 phosphorylation in diabetic Akita mice: possible implications for the prevention of glomerular hyperfiltration // *Diabetes.* 2014. P. 63 (Suppl. 1). P. A132.
24. Packer M. Activation and inhibition of sodium-hydrogen exchanger is a mechanism that links the pathophysiology and treatment of diabetes mellitus with that of heart failure // *Circulation.* 2017. Vol. 136, No. 16. 1548–1559. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030408
25. Layton A.T., Vallon V., Edwards A. Predicted cosequences of diabetes and SGLT2 inhibition on transport and oxygen consumption along a rat nephron // *Am J Physiol. Renal Physiol.* 2016. Vol. 310, No. 12. P. F1269–F1283. DOI: 10.1152/ajprenal.00543.2015
26. Mima A. Renal protection by sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and its underlying mechanisms in diabetic kidney disease // *J Diabetes Complications.* 2018. Vol. 32, No. 7. P. 720–725. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2018.04.011
27. Hallow K.M., Helmlinger G., Greasley P.J., et al. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A different volume regulation hypothesis // *Diabetes Obes Metab.* 2018. Vol. 20, No. 3. P. 479–487. DOI: 10.1111/dom.13126
28. Ansary T.M., Nakano D., Nishiyama A. Diuretic effects of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and their influence on the renin-angiotensin system // *Int J Mol Sci.* 2019. Vol. 20, No. 3. P. 629. DOI: 10.3390/ijms20030629
29. Filippatos T.D., Lontos A., Papakitsou I., Elisaf M.S. SGLT2 inhibitors and cardioprotection: a matter of debate and multiple hypothesis // *Postgrad Med.* 2019. Vol. 131, No. 2. P. 82–88. DOI: 10.1080/00325481.2019.1581971
30. Hwang I.C., Cho G.Y., Yoon Y.E., et al. Different effects of SGLT2 inhibitors according to the presence and types of heart failure in type 2 diabetic patients // *Cardiovasc Diabetol.* 2020. Vol. 19, No. 1. P. 69. DOI: 10.1186/s12933-020-01042-3
31. Karg M.V., Bosch A., Kannenkeri D., et al. SGLT2-inhibition with dapagliflozin reduces tissue sodium content: A randomised controlled trial // *Cardiovasc Diabetol.* 2018. Vol. 17, No. 1. P. 5. DOI: 10.1186/s12933-017-0654-z
32. Titze J. A different view on sodium balance // *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2015. Vol. 24, No. 1. P. 14–20. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000085

- 33.** Schneider M.P., Raff U., Kopp C., et al. Skin sodium concentration correlates with left ventricular hypertrophy in CKD // *J Am Soc Nephrol*. 2017. Vol. 28, No. 6. P. 1867–1876. DOI: 10.1681/ASN.2016060662
- 34.** Hirose S., Nakajima S., Iwahashi Y., et al. Impact of the 8-week administration of Tofogliflozin for glycemic control and body composition in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus // *Intern Med*. 2016. Vol. 55, No. 22. P. 3239–3245. DOI: 10.2169/internal-medicine.55.6367
- 35.** Sano M., Goto S. Possible mechanism of hematocrit elevation by sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and associated beneficial renal and cardio-vascular effects // *Circulation*. 2019. Vol. 139, No. 17. P. 1985–1987. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038881
- 36.** Mazer C.D., Hare G.M.T., Connelly P.W., et al. Effect of empagliflozin on erythropoietin levels, iron stores and red blood morphology in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease // *Circulation*. 2020. Vol. 141, No. 8. P. 704–707. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044235
- 37.** Haase V.H. Hypoxia-inducible factors in the kidney // *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006. Vol. 291, No. 2. P. F271–F281. DOI: 10.1152/ajprenal.00071
- 38.** Chang Y.K., Choi H., Jeong J.Y., et al. Dapagliflozin, SGLT2 inhibitor, attenuates renal ischemia-reperfusion injury // *PLoS One*. 2016. Vol. 11, No. 7. P. e0158810. DOI: 10.1371/journal.pone.0158810
- 39.** Ghanim H., Hejna J.M., Abuaysheh S., et al. Dapagliflozin suppresses plasma hepcidin concentrations // *Diabetes*. 2018. Vol. 67 (Suppl. 1). P. 1116–1117. DOI: 10.2337/db18-1116-P
- 40.** Van der Meer P., Lipsic E. Erythropoietin: repair of the failing heart // *J Am Coll Cardiol*. 2006. Vol. 48, No. 1. P. 185–186. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.04.007
- 41.** Kohan D.E., Fioretto P., Tang W., List J.F. 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. Vol. 85, No. 4. P. 962–971. DOI: 10.1038/ki.2013.356
- 42.** Vasilakou D., Karagiannis T., Athanasiadou E., et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for Type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis // *Ann Intern Med*. 2013. Vol. 159, No. 4. P. 262–274. DOI: 10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00007
- 43.** Cai X., Yang W., Gao X., et al. The association between the dosage of SGLT2 inhibitor and weight reduction in type 2 diabetes patients: a meta-analysis // *Obesity (Silver Spring)*. 2018. Vol. 26, No. 1. P. 70–80. DOI: 10.1002/oby.22066
- 44.** Suzuki M., Takeda M., Kito A., et al. Tofogliflozin, a sodium/glucose cotransporter 2 inhibitor, attenuates body weight gain and fat accumulation in diabetic and obese animal models // *Nutr Diabetes*. 2014. Vol. 4, No. 7. P. e125. DOI: 10.1038/nutd.2014.20
- 45.** Yokono M., Takasu T., Hayashizaki Y., et al. SGLT2 selective inhibitor ipragliflozin reduces body fat mass by increasing fatty acid oxidation in high-fat diet-induced obese rats // *Eur J Pharmacol*. 2014. Vol. 727. P. 66–74. DOI: 10.1016/j.ejphar.2014.01.040
- 46.** Jeong J-W., Jeong M.H., Yun K.H., et al. Echocardiographic epicardial fat thickness and coronary artery disease // *Circ J*. 2007. Vol. 71, No. 4. P. 536–539. DOI: 10.1253/circj.71.536
- 47.** Tentolouris A., Vlachakis P., Tzeravini E., et al. SGLT2 inhibitors: a review of their antidiabetic and cardioprotective effects // *Int J Environ Res Public Health*. 2019. Vol. 16, No. 16. P. 2965. DOI: 10.3390/ijerph16162965
- 48.** Timothy Garvey W., Van Gaal L., Leiter L.A. et al. Effects of canagliflozin versus glimepiride on adipokines and inflammatory biomarkers in type 2 diabetes // *Metabolism*. 2018. Vol. 85. P. 32–37. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.02.002
- 49.** Packer M. Do sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors prevent heart failure with a preserved ejection fraction by counterbalancing the effects of leptin? A novel hypothesis // *Diabetes Obes Metab*. 2018. Vol. 20, No. 6. P. 1361–1366. DOI: 10.1111/dom.13229
- 50.** Ott C., Schmid A., Toennes S.W., et al. Central pulse pressure predicts BP reduction after renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension // *Eurointervention*. 2015. Vol. 11, No. 1. P. 110–116. DOI: 10.4244/EIJV1111A19
- 51.** Bosch A., Ott C., Jung S., et al. How does empagliflozin improve arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus? Sub-analysis of a critical trial // *Cardiovasc Diabetol*. 2019. Vol. 18, No. 1. P. 44. DOI: 10.1186/s12933-019-0839-8
- 52.** Ott C., Jumar A., Striepe K., et al. A randomized study of the impact of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on microvascular and macrovascular circulation // *Cardiovasc Diabetol*. 2017. Vol. 16, No. 1. P. 26. DOI: 10.1186/s12933-017-0510-1
- 53.** Solini A., Sebastiani G., Nigi L., et al. Dapagliflozin modulates glucagon secretion in an SGLT2-independent manner in murine alpha cells // *Diabetes Metab*. 2017. Vol. 43, No. 6. P. 512–520. DOI: 10.1016/j.diabet.2017.04.002
- 54.** Chilton R., Tikkanen I., Cannon C.P., et al. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Obes Metab*. 2015. Vol. 17, No. 12. P. 1180–1193. DOI: 10.1111/dom.12572
- 55.** Striepe K., Jumar A., Ott C., et al. Effects of the selective sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor empagliflozin on vascular function and central hemodynamics in patients with type 2 diabetes mellitus // *Circulation*. 2017. Vol. 136, No. 12. P. 1167–1169. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029529
- 56.** Ramirez A.J., Sanchez M.J., Sanchez R.A. Diabetic patients with essential hypertension treated with amlodipine: blood pressure and arterial stiffness effects of canagliflozin or perindopril // *J Hypertens*. 2019. Vol. 37, No. 3. P. 636–642. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001907
- 57.** Pfeifer M., Townsend R.R., Davies M.J., et al. Effects of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, on blood pressure and markers of arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus: a post hoc analysis // *Cardiovasc Diabetol*. 2017. Vol. 16, No. 1. P. 29. DOI: 10.1186/s12933-017-0511-0
- 58.** Bekki M., Tahara N., Tahara A., et al. Switching dipeptidyl peptidase-4 inhibitors to tofogliflozin, a selective inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2 improves arterial stiffness evaluated by cardio-ankle vascular index in patients with type 2 diabetes: a pilot study // *Curr Vasc Pharmacol*. 2019. Vol. 17, No. 4. P. 411–420. DOI: 10.2174/1570161116666180515154555
- 59.** Ojima A., Matsui T., Nishino Y., et al. Empagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2 exerts anti-inflammatory and anti-fibrotic effects on experimental diabetic nephropathy partly by suppressing AGEs-receptor axis // *Hormone Metab Res*. 2015. Vol. 47, No. 9. P. 686–692. DOI: 10.1055/s-0034-13956509
- 60.** Xu L., Nagata N., Nagashimada M., et al. SGLT2 inhibition by empagliflozin promotes fat utilization and browning and attenu-

- ates inflammation and insulin resistance by polarizing M2 macrophages in diet-induced obese mice // *EBioMedicine*. 2017. Vol. 20. P. 137–149. DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.05.028
61. Aroor A.R., Das N.A., Carpenter A.J., et al. Glycemic control by the SGLT2 inhibitor empagliflozin decreases aortic stiffness, renal resistivity index and kidney injury // *Cardiovasc Diabetol*. 2018. Vol. 17, No. 1. P. 108. DOI: 10.1186/s12933-018-0750-8
62. Sanchis P., Rivera R., Fortuny R., et al. Role of advanced glycation end products on aortic calcification in patients with type 2 diabetes mellitus // *J Clin Med*. 2020. Vol. 9, No. 6. P. 1751. DOI: 10.3390/jcm9061751
63. Shigiyama F., Kumashiro N., Miyagi M., et al. Effectiveness of dapagliflozin on vascular endothelial function and glycemic control in patients with early-stage type 2 diabetes mellitus: DEFENCE study // *Cardiovasc Diabetol*. 2017. Vol. 16, No. 6. P. 84. DOI: 10.1186/s12933-017-0564-0
64. Salim H.M., Fukuda D., Yagi S., et al. Glycemic control with ipragliflozin, a novel selective SGLT2 inhibitor, ameliorated endothelial dysfunction in streptozotocin-induced diabetic mouse // *Front Cardiovasc Med*. 2016. No. 3 P. 43. DOI: 10.3389/fcvm.2016.00043
65. Solini A., Giannini L., Seghieri M., et al. Dapagliflozin acutely improves endothelial dysfunction, reduces aortic stiffness and renal resistive index in type 2 diabetic patients: a pilot study // *Cardiovasc Diabetol*. 2017. Vol. 16, No. 1. P. 138. DOI: 10.1186/s12933-017-0621-8
66. Sugiyama S., Jinnouchi H., Kurinami N., et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin significantly improves the peripheral microvascular endothelial function in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus // *Intern Med*. 2018. Vol. 57, No. 15. P. 2147–2156. DOI: 10.2169/internalmedicine.0701-17
67. Zainordin N.A., Hatta S.F.W.M., Mohamed Shah F.Z., et al. Effects of dapagliflozin on endothelial dysfunction in type 2 diabetes with established ischemic heart disease (EDIFIED) // *J Endocr Soc*. 2020. Vol. 4, No. 1. P. bvz017. DOI: 10.1210/jendso/bvz017
68. Tanaka A., Shimabukuro M., Okada Y., et al. Rationale and design of an investigator-initiated, multicenter, prospective open-label, randomized trial to evaluate the effect of ipragliflozin on endothelial dysfunction in type 2 diabetes and chronic kidney disease: the PROCEED trial // *Cardiovasc Diabetol*. 2020. Vol. 19, No. 1. P. 85. DOI: 10.1186/s12933-020-01065-w
69. Tahara A., Kurosaki E., Yokono M., et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 selective inhibitor ipragliflozin on hyperglycaemia, oxidative stress, inflammation and liver injury in streptozotocin-induced type 1 diabetic rats // *J Pharm Pharmacol*. 2014. Vol. 66, No. 7. P. 975–987. DOI: 10.1111/jphp.12223
70. Oelze M., Kröller-Schön S., Welschhof P. et al. The sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor empagliflozin improves diabetes-induced vascular dysfunction in the streptozotocin diabetes rat model by interfering with oxidative stress and glucotoxicity // *PLoS One*. 2014. Vol. 9, No. 11. P. e112394. DOI: 10.1371/journal.pone.0112394
71. Terami N., Ogawa D., Tachibana H., et al. Long-term treatment with sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, dapagliflozin, ameliorates glucose homeostasis and diabetic nephropathy in db/db mice // *PLoS One*. 2014. Vol. 9, No. 6. P. e100777. DOI: 10.1371/journal.pone.0100777
72. Juni R.P., Kuster D.W.D., Goebel M., et al. Cardiac microvascular endothelial enhancement of cardiomyocyte function is impaired by inflammation and restored by empagliflozin // *JACC Basic Transl Sci*. 2019. Vol. 4, No. 5. P. 575–591. DOI: 10.1016/j.jacbts.2019.04.003
73. Uthman L., Homayr A., Juni R.P., et al. Empagliflozin and dapagliflozin reduce ROS generation and restore NO bioavailability in tumor necrosis factor α -stimulated human coronary arterial endothelial cells // *Cell Physiol Biochem*. 2019. Vol. 53, No. 5. 865–886. DOI: 10.33594/000000178
74. Andreadou I., Bell R.M., Bøtker H., Zuurbier C. SGLT2 inhibitors reduce infarct size in reperfused ischemic heart and improve cardiac function during ischemic episodes in preclinical models // *Biochim Biophys Acta Mol Basic Dis*. 2020. Vol. 1866, No. 7. P. 165770. DOI: 10.1016/j.bbadis.2020.165770
75. Sayour A.A., Korkmaz-Icoz S., Loganathan S., et al. Acute canagliflozin treatment protects against in vivo myocardial ischemia-reperfusion injury in non-diabetic male rats and enhances endothelium-dependent vasorelaxation // *J Transl Med*. 2019. Vol. 17, No. 1. P. 127. DOI: 10.1016/s12967-019-1881-8
76. Franssen C., Chen S., Unger A., et al. Myocardial microvascular inflammatory endothelial activation in heart failure with preserved ejection fraction // *J Am Coll Cardiol Heart Fail*. 2016. Vol. 4, No. 4. P. 312–324. DOI: 10.1016/j.jchf.2015.10.007
77. Gevaert A.B., Lemmens K., Vrints C.J., Van Craenenbroeck E.M. Targeting endothelial function to treat heart failure with preserved ejection fraction: the promise of exercise training // *Oxid Med Cell Longev*. 2017. Vol. 2017. P. 4865756. DOI: 10.1155/2017/486575
78. Zhang N., Feng B., Ma X., et al. Dapagliflozin improves left ventricular remodeling and aorta sympathetic tone in a pig model of heart failure with preserved ejection fraction // *Cardiovasc Diabetol*. 2019. Vol. 18, No. 1. P. 107. DOI: 10.1186/s12933-019-0914-1
79. Khemais-Benkhat S., Belcastro E., Idris-Khodja N., et al. Angiotensin II-induced redox-sensitive SGLT1 and 2 expression promotes high glucose-induced endothelial cell senescence // *J Cell Mol Med*. 2020. Vol. 24, No. 3. P. 2109–2122. DOI: 10.1111/jcmm.14233
80. Park S-H., Farooq M.A., Gaertner S., et al. Empagliflozin improved systolic blood pressure, endothelial dysfunction and heart remodeling in the metabolic syndrome ZSF1 rat // *Cardiovasc Diabetol*. 2020. Vol. 19, No. 1. P. 19. DOI: 10.1186/s12933-020-00997-7
81. Li H., Shin S.E., Seo M.S., et al. The anti-diabetic drug dapagliflozin induces vasodilation via activation of PKG and K_v channels // *Life Sci*. 2018. Vol. 197. P. 46–55. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.01.032
82. Thomas M.C., Cherney D.Z.I. The actions of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure // *Diabetologia*. 2018. Vol. 61, No. 10. P. 2098–2107. DOI: 10.1007/s00125-018-4669-0
83. Chilton R.J. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on the cardiovascular and renal complications of type 2 diabetes // *Diabetes Obes Metab*. 2020. Vol. 22, No. 1. P. 16–29. DOI: 10.1111/dom.13854
84. Nakagawa Y., Kuwahara K. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors are potential therapeutic agents for treatment of non-diabetic heart failure patients // *J Cardiol*. 2020. Vol. 76, No. 2. P. 123–131. DOI: 10.1016/j.jjcc.2020.03.009
85. Sano M., Chen S., Imazeki H., et al. Changes in heart rate in patients with type 2 diabetes mellitus after treatment with luseogliflozin: subanalysis of placebo-controlled, double-blind clinical trials // *J Diabetes Investig*. 2018. Vol. 9, No. 3. P. 638–641. DOI: 10.1111/jdi.12726
86. Matthews V.B., Eliot R.H., Rudnicka C., et al. Role of the sympathetic nervous system in regulation of the sodium glucose

- cotransporter 2 // *J Hypertens*. 2017. Vol. 35, No. 10. P. 2059–2068. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001434
- 87.** Santos-Gallego C.G., Requena-Ibanez J.A., San Antonio R., et al. Empagliflozin ameliorates adverse left ventricular remodeling in nondiabetic heart failure by enhancing myocardial energetics // *J Am Coll Cardiol*. 2019. Vol. 73, No. 15. P. 1931–1944. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.01.056
- 88.** Ferrannini E., Muscelli E., Frascerra S., et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients // *J Clin Invest*. 2014. Vol. 124, No. 2. P. 499–508. DOI: 10.1172/JCI72227
- 89.** Saponaro C., Gmyr V., Thévenet J., et al. The GLP1R agonist liraglutide reduces hyperglucagonemia induced by the sglT2 inhibitor dapagliflozin via somatostatin release // *Cell Reports*. 2019. Vol. 28, No. 6. P. 1447–1454.e4. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.07.009
- 90.** Kuhre R.E., Ghiasi S.M., Adriaenssens A.E., et al. No direct effect of SGLT2 activity on glucagon secretion // *Diabetologia*. 2019. Vol. 62, No. 6. P. 1011–1023. DOI: 10.1007/s00125-019-4849-6
- 91.** Suga T., Kikuchi O., Kobayashi M., et al. SGLT1 in pancreatic α cells regulates glucagon secretion in mice, possibly explaining the distinct effects of SGLT2 inhibitors on plasma glucagon levels // *Mol Metab*. 2019. Vol. 19. P. 1–12. DOI: 10.1016/j.molmet.2018.10.009
- 92.** Dai C., Walker J.T., Shostak A., et al. Dapagliflozin does not directly affect human α or β cells // *Endocrinology*. 2020. Vol. 161, No. 8. P. bqaa080. DOI: 10.1210/endo/bqaa080
- 93.** Saponaro C., Mühlemann M., Acosta-Montalvo A., et al. Inter-individual heterogeneity of SGLT2 expression and function in human pancreatic islets // *Diabetes*. 2020. Vol. 69, No. 5. P. 902–914. DOI: 10.2337/db19-0888
- 94.** Hodson D.J., Rorsman P. A variation on the theme: SGLT2 inhibition and glucagon secretion in human islets // *Diabetes*. 2020. Vol. 69, No. 5. P. 864–866. DOI: 10.2337/dbi19-0035
- 95.** Rotkvić P.G., Berković M.C., Bulj N., Rotkvić L. Minireview: are SGLT2 inhibitors heart savers in diabetes? *Heart Fail Rev*. 2019. Vol. 25, No. 6. P. 899–905. DOI: 10.1007/s10741-019-09849-3
- 96.** Qiu H., Novikov A., Vallon V. Ketosis and diabetic ketoacidosis in response to SGLT2 inhibitors: Basic mechanisms and therapeutic perspectives // *Diabetes Metab Res Rev*. 2017. Vol. 33, No. 5. P. e2886. DOI: 10.1002/dmrr.2886
- 97.** Bonora B.M., Avogaro A., Fadini G.P. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and diabetic ketoacidosis: an updated review of the literature // *Diabetes Obes Metab*. 2018. Vol. 20, No. 1. P. 25–33. DOI: 10.1111/dom.13012
- 98.** Kaku K., Watada H, Iwamoto Y., et al. Efficacy and safety of monotherapy with the novel sodium/glucose cotransporter-2 inhibitor tofogliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a combined Phase 2 and 3 randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group comparative study // *Cardiovasc Diabetol*. 2014. Vol. 13. P. 65. DOI: 10.1186/1475-2840-13-65
- 99.** Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes // *N Engl J Med*. 2015. Vol. 373, No. 22. P. 2117–2128. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720
- 100.** Erondu N., Desai M., Ways K., Meininger G. Diabetic ketoacidosis and related events in the canagliflozin type 2 diabetes clinical program // *Diabetes Care*. 2015. Vol. 38, No. 9. P. 1680–1686. DOI: 10.2337/dc15-1251
- 101.** Rosenstock J., Ferrannini E. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a predictable, detectable, and preventable safety concern with SGLT2 inhibitors // *Diabetes Care*. 2015. Vol. 38, No. 9. P. 1638–1642. DOI: 10.2337/dc15-1380
- 102.** Verma S., McMurray J.J.V. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: A state-of-the-art review // *Diabetologia*. 2018. Vol. 61, No. 10. P. 2108–2117. DOI: 10.1007/s00125-018-4670-7
- 103.** Voulgari C., Papadogiannis D., Tentolouris N. Diabetic cardiomyopathy: from the pathophysiology of the cardiac myocytes to current diagnosis and management strategies // *Vasc Health Risk Manag*. 2010. Vol. 6. P. 883–903. DOI: 10.2147/VHRM.S11681
- 104.** Garcia-Ropero A., Santos-Gallego C.G., Zafar M.U., Badimon J.J. Metabolism of the failing heart and the impact of SGLT2 inhibitors // *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2019. Vol. 15, No. 4. P. 275–285. DOI: 10.1080/17425255.2019.1588886
- 105.** Ferrannini E., Mark M., Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: a “thrifty substrate” hypothesis // *Diabetes Care*. 2016. Vol. 39, No. 7. P. 1108–1114. DOI: 10.2337/dc16-0330
- 106.** Lopaschuk G.D., Verma S. Empagliflozin’s fuel hypothesis: not so soon // *Cell Metab*. 2016. Vol. 24, No. 2. P. 200–202. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.07.018
- 107.** Mudaliar S., Aljoju S., Henry R.R. Can a shift in fuel energetics explain the beneficial cardiorenal outcomes in the EMPA-REG OUTCOME Study? A unifying hypothesis // *Diabetes Care*. 2016. Vol. 39, No. 7. P. 1115–1122. DOI: 10.2337/dc16-0542
- 108.** Uchihashi M., Hoshino A., Okawa Y., et al. Cardiac-specific Bdh1 overexpression ameliorates oxidative stress and cardiac remodeling in pressure overload-induced heart failure // *Circ Heart Fail*. 2017. Vol. 10, No. 12. P. e004417. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004417
- 109.** Schugar R.C., Moll A.R., Andre d’Avignon D., et al. Cardiomyocyte-specific deficiency of ketone body metabolism promotes accelerated pathological remodeling // *Mol Metab*. 2014. Vol. 3, No. 7. P. 754–769. DOI: 10.1016/j.molmet.2014.07.010
- 110.** Ferrannini E., Baldi S., Frascerra S., et al. Shift to fatty substrate utilization in response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in subjects without diabetes and patients with type 2 diabetes // *Diabetes*. 2016. Vol. 65, No. 5. P. 1190–1195. DOI: 10.2337/db15-1356
- 111.** Sun H., Olsen K.C., Gao C., et al. Catabolic defect of branched-chain amino acids promotes heart failure // *Circulation*. 2016. Vol. 133, No. 21. P. 2038–2049. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020226
- 112.** Kappel B.A., Lehrke M., Schutt K., et al. Effect of empagliflozin on the metabolic signature of patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease // *Circulation*. 2017. Vol. 136, No. 10. P. 969–972. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029166
- 113.** Shimazu T., Hirshey M.D., Newman J., et al. Suppression of oxidative stress by beta-hydroxybutyrate, an endogenous histone deacetylase inhibitor // *Science*. 2013. Vol. 339, No. 6116. P. 211–214. DOI: 10.1126/science.1227166
- 114.** Newman J.C., Verdin E. Beta-hydroxybutyrate: much more than a metabolite // *Diabetes Res Clin Pract*. 2014. Vol. 106, No. 2. P. 173–181. DOI: 10.1016/j.diabetes.2014.08.009
- 115.** Lkhagva B., Lin Y.K., Kao Y.H., et al. Novel histone deacetylase inhibitor modulates cardiac peroxisome proliferator-activated receptors and inflammatory cytokines in heart failure // *Pharmacology*. 2015. Vol. 96, No. 3–4. P. 184–191. DOI: 10.1159/000438864
- 116.** Kimura I., Inoue D., Maeda T., et al. Short-chain fatty acids and ketones directly regulates sympathetic nervous system via G protein-coupled receptor 41 (GRP41) // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011. Vol. 108, No. 19. P. 8030–8035. DOI: 10.1073/pnas.1016088108

REFERENCES

1. Yuan CM, Nee R, Ceckowski KA, et al. Diabetic nephropathy as the cause of end-stage kidney disease reported on the medical evidence from CMS2728 at a single center. *Clin Kidney J*. 2017;10(2):257–262. DOI: 10.1093/ckj/cfw112
2. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):83. DOI: 10.1186/s12933-018-0728-6
3. Bonora BM, Avogari A, Fadini GP. Extraglycemic effects of SGLT2 inhibitors: a review of the evidence. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:161–174. DOI: 10.2147/DMSO.S233538
4. Kobalava ZhD, Yeshniyazov NV, Medovchshikov VV, Khasanova ER. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: innovative possibilities for management of prognosis. *Kardiologiya*. 2019;59(4):76–87. (In Russ.) DOI: 10.18087/cardio.2019.4.10253
5. Penman A, Hancock H, Papavasiliou E., et al., Risk factors for proliferative diabetic retinopathy in African Americans with type 2 diabetes. *Ophthalmic Epidemiol*. 2016;23(2):88–93. DOI: 10.3109/09286586.2015.1119287
6. Kaul S, Bolger AF, Herrington D, et al. Thiazolidinedione drugs and cardiovascular risks: a science advisory from the American Heart Association and American College Of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(17):1885–1894. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.02.014
7. Douros A, Dell’Aniello S, Yu OH, et al. Sulfonylureas as second line drugs in type 2 diabetes and the risk of cardiovascular and hypoglycaemic events: population based cohort study. *BMJ*. 2018;362:k2693. DOI: 10.1136/bmj.k2693
8. Powell WR, Christiansen CL, Miller DR. Meta-analysis of sulfonylurea therapy on long-term risk of mortality and cardiovascular events compared to other oral glucose-lowering treatments. *Diabetes Ther*. 2018;9(4):1431–1440. DOI: 10.1007/s13300-018-0443-z
9. Fitchett DH, Udell JA, Inzucchi SE. Heart failure outcomes with diabetes. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(1):43–53. DOI: 10.1002/ehf.633
10. Lo KB, Gul F, Ram P, et al. The effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular and renal outcomes in diabetic patients: A systematic review and meta-analysis. *Cardiorenal Med*. 2019;10 (1):1–10. DOI: 10.1159/000503919
11. Salukhov VV, Demidova TYu. Empagliflozin As a new management strategy on outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2016;19(6):494–510. (In Russ.) DOI: 10.14341/DM8216
12. Mosikyan AA, Chzhao V, Galankin TL, Kolbin AS. Analiz issledovaniy EMPA-REG OUTCOME, LEADER i SUSTAIN-6: vozmozhnie mekhanizmi snizheniya serdechno-sosudistogo riska pod deistviem novikh sakharosnizhayuschikh sredstv. *Clinical pharmacology and therapy*. 2017;26(2):77–82. (In Russ.)
13. Kobalava ZhD, Kiyakbaev GK. Type 2 diabetes and cardiovascular complications: is it possible to improve prognosis by glucose lowering therapy? *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(8):79–91. (In Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-2018-8-79-91
14. Kobalava ZhD, Lazarev PV, Villevalde SV. SGLT2 inhibitors: rationale and perspectives of use in heart failure. *Kardiologiya*. 2018;58(2):42–54. (In Russ.) DOI: 10.18087/cardio.2018.2.10087
15. Shestakova MV. DECLARE-TIMI 58 trial in the context of EMPA-REG OUTCOME and CANVAS. *Diabetes mellitus*. 2019;22(6):592–601. (In Russ.) DOI: 10.14341/DM10289
16. Lopaschuk GD, Verma S. Mechanisms of cardiovascular benefits of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors. A state-of-the-Art Review. *JACC Basic Transl Sci*. 2020;5(6):632–644. DOI: 10.1016/j.jacbts.2020.02.004
17. Maejima Y. SGLT2 inhibitors play a salutary role in heart failure via modulation of the mitochondrial function. *Front Cardiovasc Med*. 2020;6:186. DOI: 10.3389/fcvm.2019.00186
18. PessoaTD, Campos LC, Carraro-Lacroix L, et al. Functional role of glucose metabolism, osmotic stress, and sodium-glucose cotransporter isoform-mediated transport on Na⁺/H⁺ exchanger isoform 3 activity in the renal proximal tubule. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(9):2028–2039. DOI: 10.1681/ASN.2013060588
19. Sha S, Polidori D, Heise T, et al. Effect of the sodium glucose cotransporter 2 inhibitor canagliflozin on plasma volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(11):1087–1095. DOI: 10.1111/dom.12322
20. Salocinski K, Richards J, All S, et al. Transcriptional regulation of NHE3 and SGLT1 by the circadian clock protein Per1 in proximal tubule cells. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2015;309(11): F933–F942. DOI: 10.1152/ajprenal.00197.2014
21. Shestakova MV, Sukhareva OYu. Gliflozins: glucose-lowering and nonglycemic effects of new class of antidiabetic medications. *Clinical pharmacology and therapy*. 2016;25(2):65–71. (In Russ.)
22. Nespoux J, Vallon V. Renal effects of SGLT2 inhibitors: an alternative search. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2020;29(2):190–198. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000584
23. Fu Y, Gerasimova M, Mayoux E, et al. SGLT2 inhibitor empagliflozin increases renal NHE3 phosphorylation in diabetic Akita mice: possible implications for the prevention of glomerular hyperfiltration. *Diabetes*. 2014;63(Suppl. 1): A132.
24. Packer M. Activation and inhibition of sodium-hydrogen exchanger is a mechanism that links the pathophysiology and treatment of diabetes mellitus with that of heart failure. *Circulation*. 2017;136(16): 1548–1559. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030408
25. Layton AT, Vallon V, Edwards A. Predicted cosequences of diabetes and SGLT2 inhibition on transport and oxygen consumption along a rat nephron. *Am J Physiol. Renal Physiol*. 2016;310(12): F1269–F1283. DOI: 10.1152/ajprenal.00543.2015
26. Mima A. Renal protection by sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and its underlying mechanisms in diabetic kidney disease. *J Diabetes Complications*. 2018;32(7):720–725. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2018.04.011
27. Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, et al. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A different volume regulation hypothesis. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(3):479–487. DOI: 10.1111/dom.13126
28. Ansary TM, Nakano D, Nishiyama A. Diuretic effects of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and their influence on the renin-angiotensin system. *Int J Mol Sci*. 2019;20(3):629. DOI: 10.3390/ijms20030629
29. Filipatos TD, Lontos A, Papakitsou I, Elisaf MS. SGLT2 inhibitors and cardioprotection: a matter of debate and multiple hypothesis. *Postgrad Med*. 2019;131(2):82–88. DOI: 10.1080/00325481.2019.1581971.
30. Hwang IC, Cho GY, Yoon YE, et al. Different effects of SGLT2 inhibitors according to the presence and types of heart failure in type 2 diabetic patients. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):69. DOI: 10.1186/s12933-020-01042-3
31. Karg MV, Bosch A, Kannenkeri D, et al. SGLT2-inhibition with dapagliflozin reduces tissue sodium content: A randomised controlled trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):5. DOI: 10.1186/s12933-017-0654-z

32. Titze J. A different view on sodium balance. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2015;24(1):14–20. DOI: 10.1097/MNH.000000000000085
33. Schneider MP, Raff U, Kopp C, et al. Skin sodium concentration correlates with left ventricular hypertrophy in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(6):1867–1876. DOI: 10.1681/ASN.2016060662
34. Hirose S, Nakajima S, Iwashita Y, et al. Impact of the 8-week administration of Tofogliflozin for glycemic control and body composition in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Intern Med.* 2016;55(22):3239–3245. DOI: 10.2169/internalmedicine.55.6367
35. Sano M, Goto S. Possible mechanism of hematocrit elevation by sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and associated beneficial renal and cardio-vascular effects. *Circulation.* 2019;139(17):1985–1987. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038881
36. Mazer CD, Hare GMT, Connelly PW, et al. Effect of empagliflozin on erythropoietin levels, iron stores and red blood morphology in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Circulation.* 2020;141(8):704–707. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044235
37. Haase VH. Hypoxia-inducible factors in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2006;291(2):F271–F281. DOI: 10.1152/ajprenal.00071
38. Chang YK, Choi H, Jeong JY, et al. Dapagliflozin, SGLT2 inhibitor, attenuates renal ischemia-reperfusion injury. *PLoS One.* 2016;11(7):e0158810. DOI: 10.1371/journal.pone.0158810
39. Ghanim H, Hejna JM, Abuaysheh S, et al. Dapagliflozin suppresses plasma hepcidin concentrations. *Diabetes.* 2018;67(Suppl. 1):1116–1117. DOI: 10.2337/db18-1116-P
40. Van der Meer P, Lipsic E. Erythropoietin: repair of the failing heart. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(1):185–186. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.04.007
41. 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. DOI: 10.1038/ki.2013.356
42. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for Type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2013;159(4):262–274. DOI: 10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00007
43. Cai X, Yang W, Gao X, et al. The association between the dosage of SGLT2 inhibitor and weight reduction in type 2 diabetes patients: a meta-analysis. *Obesity (Silver Spring).* 2018;26(1):70–80. DOI: 10.1002/oby.22066
44. Suzuki M, Takeda M, Kito A, et al. Tofogliflozin, a sodium/glucose cotransporter 2 inhibitor, attenuates body weight gain and fat accumulation in diabetic and obese animal models. *Nutr Diabetes.* 2014;4(7):e125. DOI: 10.1038/nutd.2014.20
45. Yokono M, Takasu T, Hayashizaki Y, et al. SGLT2 selective inhibitor ipragliflozin reduces body fat mass by increasing fatty acid oxidation in high-fat diet-induced obese rats. *Eur J Pharmacol.* 2014;727:66–74. DOI: 10.1016/j.ejphar.2014.01.040
46. Jeong JW, Jeong MH, Yun KH, et al. Echocardiographic epicardial fat thickness and coronary artery disease. *Circ J.* 2007;71(4):536–539. DOI: 10.1253/circj.71.536
47. Tentolouris A, Vlachakis P, Tzeravini E, et al. SGLT2 inhibitors: a review of their antidiabetic and cardioprotective effects. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(16):2965. DOI: 10.3390/ijerph16162965
48. Timothy Garvey W, Van Gaal L, Leiter LA, et al. Effects of canagliflozin versus glimepiride on adipokines and inflammatory biomarkers in type 2 diabetes. *Metabolism.* 2018;85:32–37. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.02.002
49. Packer M. Do sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors prevent heart failure with a preserved ejection fraction by counterbalancing the effects of leptin? A novel hypothesis. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(6):1361–1366. DOI: 10.1111/dom.13229
50. Ott C, Schmid A, Toennes SW, et al. Central pulse pressure predicts BP reduction after renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension. *Eurointervention.* 2015;11(1):110–116. DOI: 10.4244/EIJV1111A19
51. Bosch A, Ott C, Jung S, et al. How does empagliflozin improve arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus? Sub analysis of a critical trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18(1):44. DOI: 10.1186/s12933-019-0839-8
52. Ott C, Jumar A, Striepe K, et al. A randomized study of the impact of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on microvascular and macrovascular circulation. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):26. DOI: 10.1186/s12933-017-0510-1
53. Solini A, Sebastiani G, Nigi L, et al. Dapagliflozin modulates glucagon secretion in an SGLT2-independent manner in murine alpha cells. *Diabetes Metab.* 2017;43(6):512–520. DOI: 10.1016/j.diabet.2017.04.002
54. Chilton R, Tikkanen I, Cannon CP, et al. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(12):1180–1193. DOI: 10.1111/dom.12572
55. Striepe K, Jumar A, Ott C, et al. Effects of the selective sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor empagliflozin on vascular function and central hemodynamics in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation.* 2017;136(12):1167–1169. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029529
56. Ramirez AJ, Sanchez MJ, Sanchez RA. Diabetic patients with essential hypertension treated with amlodipine: blood pressure and arterial stiffness effects of canagliflozin or perindopril. *J Hypertens.* 2019;37(3):636–642. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001907
57. Pfeifer M, Townsend RR, Davies MJ, et al. Effects of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, on blood pressure and markers of arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus: a post hoc analysis. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):29. DOI: 10.1186/s12933-017-0511-0
58. Bekki M, Tahara N, Tahara A, et al. Switching dipeptidyl peptidase-4 inhibitors to tofogliflozin, a selective inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2 improves arterial stiffness evaluated by cardio-ankle vascular index in patients with type 2 diabetes: a pilot study. *Curr Vasc Pharmacol.* 2019;17(4):411–420. DOI: 10.2174/1570161116666180515154555
59. Ojima A, Matsui T, Nishino Y, et al. Empagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2 exerts anti-inflammatory and antifibrotic effects on experimental diabetic nephropathy partly by suppressing AGEs-receptor axis. *Hormone Metab Res.* 2015;47(9):686–692. DOI: 10.1055/s-0034-13956509
60. Xu L, Nagata N, Nagashimada M, et al. SGLT2 inhibition by empagliflozin promotes fat utilization and browning and attenuates inflammation and insulin resistance by polarizing M2 macrophages in diet-induced obese mice. *EBioMedicine.* 2017;20:137–149. DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.05.028
61. Aroor AR, Das NA, Carpenter AJ, et al. Glycemic control by the SGLT2 inhibitor empagliflozin decreases aortic stiffness, renal resistivity index and kidney injury. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):108. DOI: 10.1186/s12933-018-0750-8
62. Sanchis P, Rivera R, Fortuny R, et al. Role of Advanced Glycation End Products on Aortic Calcification in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Med.* 2020;9(6):1751. DOI: 10.3390/jcm9061751
63. Shigiyama F, Kumashiro N, Miyagi M, et al. Effectiveness of dapagliflozin on vascular endothelial function and glycemic control in patients with early-stage type 2 diabetes mellitus: DEFENCE

- study. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(6):84. DOI: 10.1186/s12933-017-0564-0
64. Salim HM, Fukuda D, Yagi S, et al. Glycemic control with ipragliflozin, a novel selective SGLT2 inhibitor, ameliorated endothelial dysfunction in streptozotocin-induced diabetic mouse. *Front Cardiovasc Med.* 2016;(3):43. DOI: 10.3389/fcvm.2016.00043
65. Solini A, Giannini L, Seghieri M, et al. Dapagliflozin acutely improves endothelial dysfunction, reduces aortic stiffness and renal resistive index in type 2 diabetic patients: a pilot study. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):138. DOI: 10.1186/s12933-017-0621-8
66. Sugiyama S, Jinouchi H, Kurinami N, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin significantly improves the peripheral microvascular endothelial function in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus. *Intern Med.* 2018;57(15):2147–2156. DOI: 10.2169/internalmedicine.0701-17
67. Zainordin NA, Hatta SFWM, Mohamed Shah FZ, et al. Effects of dapagliflozin on endothelial dysfunction in type 2 diabetes with established ischemic heart disease (EDIFIED). *J Endocr Soc.* 2020;4(1):bvz017. DOI: 10.1210/jendso/bvz017
68. Tanaka A, Shimabukuro M, Okada Y, et al. Rationale and design of an investigator-initiated, multicenter, prospective open-label, randomized trial to evaluate the effect of ipragliflozin on endothelial dysfunction in type 2 diabetes and chronic kidney disease: the PROCEED trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):85. DOI: 10.1186/s12933-020-01065-w
69. Tahara A, Kurosaki E, Yokono M, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 selective inhibitor ipragliflozin on hyperglycaemia, oxidative stress, inflammation and liver injury in streptozotocin-induced type 1 diabetic rats. *J Pharm Pharmacol.* 2014;66(7):975–987. DOI: 10.1111/jphp.12223
70. Oelze M, Kröller-Schön S, Welschof P, et al. The sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor empagliflozin improves diabetes-induced vascular dysfunction in the streptozotocin diabetes rat model by interfering with oxidative stress and glucotoxicity. *PLoS One.* 2014;9(11):e112394. DOI: 10.1371/journal.pone.0112394
71. Terami N, Ogawa D, Tachibana H, et al. Long-term treatment with sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, dapagliflozin, ameliorates glucose homeostasis and diabetic nephropathy in db/db mice. *PLoS One.* 2014;9(6):e100777. DOI: 10.1371/journal.pone.0100777
72. Juni RP, Kuster DWD, Goebel M, et al. Cardiac Microvascular Endothelial Enhancement of Cardiomyocyte Function is Impaired by Inflammation and Restored by Empagliflozin. *JACC Basic Transl Sci.* 2019;4(5):575–591. DOI: 10.1016/j.jacbs.2019.04.003
73. Uthman L, Homayr A, Juni RP, et al. Empagliflozin and dapagliflozin reduce ROS generation and restore NO bioavailability in tumor necrosis factor α -stimulated human coronary arterial endothelial cells. *Cell Physiol Biochem.* 2019;53(5):865–886. DOI: 10.33594/000000178
74. Andreadou I, Bell RM, Bøtker H, Zurbier C. SGLT2 inhibitors reduce infarct size in reperfused ischemic heart and improve cardiac function during ischemic episodes in preclinical models. *Biochim Biophys Acta Mol Basic Dis.* 2020;1866(7):165770. DOI: 10.1016/j.bbdis.2020.165770
75. Sayour AA, Korkmaz-Icoz S, Loganathan S, et al. Acute canagliflozin treatment protects against in vivo myocardial ischemia-reperfusion injury in non-diabetic male rats and enhances endothelium-dependent vasorelaxation. *J Transl Med.* 2019;17(1):127. DOI: 10.1016/s12967-019-1881-8
76. Franssen C, Chen S, Unger A, et al. Myocardial microvascular inflammatory endothelial activation in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol Heart Fail.* 2016;4(4):312–324. DOI: 10.1016/j.jchf.2015.10.007
77. Gevaert AB, Lemmens K, Vrints CJ, Van Craenenbroeck EM. Targeting endothelial function to treat heart failure with preserved ejection fraction: the promise of exercise training. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:4865756. DOI: 10.1155/2017/486575
78. Zhang N, Feng B, Ma X, et al. Dapagliflozin improves left ventricular remodeling and aorta sympathetic tone in a pig model of heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18(1):107. DOI: 10.1186/s12933-019-0914-1
79. Khemais-Benkhiat S, Belcastro E, Idris-Khodja N, et al. Angiotensin II-induced redox-sensitive SGLT1 and 2 expression promotes high glucose-induced endothelial cell senescence. *J Cell Mol Med.* 2020;24(3):2109–2122. DOI: 10.1111/jcmm.14233
80. Park S-H, Farooq MA, Gaertner S, et al. Empagliflozin improved systolic blood pressure, endothelial dysfunction and heart remodeling in the metabolic syndrome ZSF1 rat. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):19. DOI: 10.1186/s12933-020-00997-7
81. Li H, Shin SE, Seo MS, et al. The anti-diabetic drug dapagliflozin induces vasodilation via activation of PKG and K_v channels. *Life Sci.* 2018;197:46–55. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.01.032
82. Thomas MC, Cherney DZI. The actions of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure. *Diabetologia.* 2018;61(10):2098–2107. DOI: 10.1007/s00125-018-4669-0
83. Chilton RJ. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on the cardiovascular and renal complications of type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(1):16–29. DOI: 10.1111/dom.13854
84. Nakagawa Y, Kuwahara K. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors are potential therapeutic agents for treatment of non-diabetic heart failure patients. *J Cardiol.* 2020;76(2):123–131. DOI: 10.1016/j.jjcc.2020.03.009
85. Sano M, Chen S, Imazeki H, et al. Changes in heart rate in patients with type 2 diabetes mellitus after treatment with luseogliflozin: subanalysis of placebo-controlled, double-blind clinical trials. *J Diabetes Investig.* 2018;9(3):638–641. DOI: 10.1111/jdi.12726
86. Matthews VB, Eliot 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
87. 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
88. Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest.* 2014;124(2):499–508. DOI: 10.1172/JCI72227
89. Saponaro C, Gmyr V, Thévenet J, et al. The GLP1R agonist liraglutide reduces hyperglucagonemia induced by the sgl2 inhibitor dapagliflozin via somatostatin release. *Cell Reports.* 2019;28(6):1447–1454.e4. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.07.009
90. Kuhre RE, Ghiasi SM, Adriaenssens AE, et al. No direct effect of SGLT2 activity on glucagon secretion. *Diabetologia.* 2019;62(6):1011–1023. DOI: 10.1007/s00125-019-4849-6
91. Suga T, Kikuchi O, Kobayashi M, et al. SGLT1 in pancreatic α cells regulates glucagon secretion in mice, possibly explaining the distinct effects of SGLT2 inhibitors on plasma glucagon levels. *Mol Metab.* 2019;19:1–12. DOI: 10.1016/j.molmet.2018.10.009
92. Dai C, Walker JT, Shostak A, et al. Dapagliflozin does not directly affect human α or β cells. *Endocrinology.* 2020;161(8):bqaa080. DOI: 10.1210/endo/bqaa080
93. Saponaro C, Mühlemann M, Acosta-Montalvo A, et al. Interindividual heterogeneity of SGLT2 expression and function in human pancreatic islets. *Diabetes.* 2020;69(5):902–914. DOI: 10.2337/db19-0888

- 94.** Hodson DJ, Rorsman P. A variation on the theme: SGLT2 inhibition and glucagon secretion in human islets. *Diabetes*. 2020;69(5):864–866. DOI: 10.2337/dbi19-0035
- 95.** Rotkvić PG, Berković MC, Bulj N, Rotkvić L. Minireview: are SGLT2 inhibitors heart savers in diabetes? *Heart Fail Rev*. 2019;25(6): 899–905. DOI: 10.1007/s10741-019-09849-3
- 96.** Qiu H, Novikov A, Vallon V. Ketosis and diabetic ketoacidosis in response to SGLT2 inhibitors: Basic mechanisms and therapeutic perspectives. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017;33(5): e2886. DOI: 10.1002/dmrr.2886
- 97.** Bonora BM, Avogaro A, Fadini GP. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and diabetic ketoacidosis: an updated review of the literature. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(1):25–33. DOI: 10.1111/dom.13012
- 98.** Kaku K, Watada H, Iwamoto Y, et al. Efficacy and safety of monotherapy with the novel sodium/glucose cotransporter-2 inhibitor tofogliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a combined Phase 2 and 3 randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group comparative study. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:65. DOI: 10.1186/1475-2840-13-65
- 99.** 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
- 100.** Erondun N, Desai M, Ways K, Meininger G. Diabetic ketoacidosis and related events in the canagliflozin type 2 diabetes clinical program. *Diabetes Care*. 2015;38(9):1680–1686. DOI: 10.2337/dc15-1251
- 101.** Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a predictable, detectable, and preventable safety concern with SGLT2 inhibitors. *Diabetes Care*. 2015;38(9):1638–1642. DOI: 10.2337/dc15-1380
- 102.** Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: A state-of-the-art review. *Diabetologia*. 2018;61(10):2108–2117. DOI: 10.1007/s00125-018-4670-7
- 103.** Voulgari C, Papadogiannis D, Tentolouris N. Diabetic cardiomyopathy: from the pathophysiology of the cardiac myocytes to current diagnosis and management strategies. *Vasc Health Risk Manag*. 2010;6:883–903. DOI: 10.2147/VHRM.S11681
- 104.** Garcia-Ropero A, Santos-Gallego CG, Zafar MU, Badimon JJ. Metabolism of the failing heart and the impact of SGLT2 inhibitors. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2019;15(4):275–285. DOI: 10.1080/17425255.2019.1588886
- 105.** Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: a “thrifty substrate” hypothesis. *Diabetes Care*. 2016;39(7):1108–1114. DOI: 10.2337/dc16-0330
- 106.** Lopaschuk GD, Verma S. Empagliflozin’s fuel hypothesis: not so soon. *Cell Metab*. 2016;24(2):200–202. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.07.018
- 107.** Mudaliar S, Alloju S, Henry RR. Can a shift in fuel energetics explain the beneficial cardiorenal outcomes in the EMPA-REG OUTCOME Study? A unifying hypothesis. *Diabetes Care*. 2016;39(7): 1115–1122. DOI: 10.2337/dc160542
- 108.** Uchihashi M, Hoshino A, Okawa Y, et al. Cardiac-specific Bdh1 overexpression ameliorates oxidative stress and cardiac remodeling in pressure overload-induced heart failure. *Circ Heart Fail*. 2017;10(12): e004417. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004417
- 109.** Schugar RC, Moll AR, Andre d’Avignon D, et al. Cardiomyocyte-specific deficiency of ketone body metabolism promotes accelerated pathological remodeling. *Mol Metab*. 2014;3(7):754–769. DOI: 10.1016/j.molmet.2014.07.010
- 110.** Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, et al. Shift to Fatty Substrate Utilization in Response to Sodium-glucose Cotransporter 2 Inhibition in Subjects Without Diabetes and Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2016;65(5):1190–1195. DOI: 10.2337/db15-1356
- 111.** Sun H, Olsen KC, Gao C, et al. Catabolic defect of branched-chain amino acids promotes heart failure. *Circulation*. 2016;133(21): 2038–2049. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020226
- 112.** Kappel BA, Lehrke M, Schutt K, et al. Effect of empagliflozin on the metabolic signature of patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Circulation*. 2017;136(10):969–972. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029166
- 113.** Shimazu T, Hirshey MD, Newman J, et al. Suppression of oxidative stress by beta-hydroxybutyrate, an endogenous histone deacetylase inhibitor // *Science*. 2013;339(6116):211–214. DOI: 10.1126/science.1227166
- 114.** Newman JC, Verdin E. Beta-hydroxybutyrate: much more than a metabolite. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;106(2):173–181. DOI: 10.1016/j.diabres.2014.08.009
- 115.** Lkhagva B, Lin YK, Kao YH, et al. Novel histone deacetylase inhibitor modulates cardiac peroxisome proliferator-activated receptors and inflammatory cytokines in heart failure. *Pharmacology*. 2015;96(3–4):184–191. DOI: 10.1159/000438864
- 116.** Kimura I, Inoue D, Maeda T, et al. Short-chain fatty acids and ketones directly regulates sympathetic nervous system via G protein-coupled receptor 41 (GRP41). *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(19):8030–8035. DOI: 10.1073/pnas.1016088108

ОБ АВТОРАХ

***Яков Федорович Зверев**, д-р мед. наук;
адрес: Россия, 656038, Барнаул, пр. Ленина, 40;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8101-103X>;
eLibrary SPIN: 4520-7720; e-mail: zveryasha@mail.ru

Анна Яковлевна Рыкунова, канд. мед. наук, старший преподаватель кафедры криминалистики;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5889-7071>;
eLibrary SPIN: 4355-8205; e-mail: zveranna@mail.ru

AUTHORS INFO

***Yakov F. Zverev**, MD, PhD, Dr. Sci. (Med.);
address: 40 Lenina str., 656038, Barnaul, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8101-103X>;
eLibrary SPIN: 4520-7720; e-mail: zveryasha@mail.ru

Anna Ya. Rykunova, PhD, Cand. Ci. (Med.), Assistant Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8101-103X>;
eLibrary SPIN: 4355-8205; e-mail: zveranna@mail.ru