

## ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ ИНГИБИТОРОВ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2 (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

### ANTI-INFLAMMATORY EFFECT OF SODIUM-GLUCOSE COTRANSPORTER-2 INHIBITORS (LITERATURE REVIEW)

**О. Kolesnikov  
А. Kolesnikova  
Yu. Tarabrina**

*Summary.* Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors are a new class of antidiabetic drugs. These compounds inhibit the activity of the NLRP3 inflammasome. They also reduce the functional activity of immune system cells and the production of pro-inflammatory cytokines (TNF, IL-1, IL-6). These drugs reduce the expression of a number of genes associated with the development of inflammation. These effects indicate the presence of an anti-inflammatory effect in sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors.

*Keywords:* sodium-glucose cotransporter, inhibitor, inflammation, inflammasome, interleukin.

**Колесников Олег Леонидович**

*Д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский  
государственный медицинский университет»  
Минздрава России (г. Челябинск)  
kaf-biol@mail.ru*

**Колесникова Алла Алексеевна**

*К.м.н., доцент, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский  
государственный медицинский университет»  
Минздрава России (г. Челябинск)  
olekol@mail.ru*

**Тарабрина Юлия Олеговна**

*К.м.н., доцент, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский  
государственный медицинский университет»  
Минздрава России (г. Челябинск)  
julikol@mail.ru*

*Аннотация.* Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа являются новым классом антидиабетических препаратов. Эти соединения ингибируют активность инфламмосомы NLRP3. Также они снижают функциональную активность клеток иммунной системы и выработку провоспалительных цитокинов (ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6). Указанные препараты снижают экспрессию ряда генов, связанных с развитием воспаления. Перечисленные эффекты свидетельствуют о наличии противовоспалительного действия у ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа.

*Ключевые слова:* натрий-глюкозный котранспортер, ингибитор, воспаление, инфламмосома, интерлейкин.

**И**нгибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (ИНГК2) являются новым классом противодиабетических препаратов, которые применяются в лечении сахарного диабета 2 типа (СД2) [1].

Современный образ жизни и избыток питательных веществ вызывают состояние системного хронического воспаления, которое приводит к увеличению выработки и секреции воспалительных цитокинов, способствующих развитию СД2. Хроническая гипергликемия и хроническое воспаление низкой интенсивности лежат в основе развития микро- и макрососудистых осложнений при СД2, приводящих к повреждению глаз, сосудистой системы, сердца, нервов и почек [2]. Воспаление является одним из важных механизмов, вовлеченных в развитие диабетической кардиомиопатии и в поражении сердца другой этиологии. Можно сказать, что сердечная недостаточность и воспаление связаны и взаимно усиливают друг друга, создавая «порочный круг» [3]. В связи с этим данное сообще-

ние посвящено противовоспалительным эффектам ИНГК2.

### Влияние на инфламмосому NLRP3

Инфламмосома — это специфический комплекс белков, расположенный в цитоплазме клетки. Инфламмосома необходима для активации каспазы-1. Этот фермент обеспечивает протеолиз и, соответственно, активацию ряда цитокинов. В частности, это относится к интерлейкину-1 (ИЛ-1) и ИЛ-18. Обычно, в инфламмосому входят: один из вариантов белка NLR (NOD-подобные рецепторы), белок ASC (белок с доменом активации каспазы) и, собственно, каспаза-1. Особо часто исследуется инфламмосома NLRP3, которая может активироваться самыми разнообразными агентами. Она содержит белок NLRP3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor with a pyrin domain 3 — рецептор, подобный домену связывания нуклеотида и олигомеризации с пириновым доменом 3). Было показано, что активация

ция инфламмасом может вызвать развитие быстрой воспалительной гибели клеток (пироптоза). При пироптозе отмечается фрагментация ДНК, набухание клетки, разрыв мембран, то есть элементы, отмечающиеся при некрозе и апоптозе [4, 5, 6]. Активация инфламмасы NLRP3 способствует развитию хронического воспаления при сердечной недостаточности и увеличивает его тяжесть [7].

У мышей с экспериментальным СД в печени экспрессия белков, входящих в инфламмасому NLRP3: NLRP3, каспаза-1, ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-18 возросла, что свидетельствует об активации инфламмасы NLRP3. Применение ИНГК2 дапаглифлозина на фоне СД вызвало достоверное снижение экспрессии всех указанных белков, что указывает на подавление активности инфламмасы NLRP3 и снижение секреции в печени провоспалительных цитокинов [8].

Ye Y. и соавт. (2017) изучали мышей с СД2 (линия BTBR ob/ob) и обычных мышей (WT). Животные получали дапаглифлозин в течение 8 недель. Показано, что в сердце мышей с СД2 достоверно выше, чем у мышей WT уровень следующих мРНК: NALP3, ASC, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, каспаза-1 и ФНО- $\alpha$ . Это свидетельствует о наличии воспаления. Дапаглифлозин достоверно снижал уровни этих мРНК. СД2 обеспечивал повышение уровня белков (NLRP3, ФНО- $\alpha$  и каспаза-1) в сердце. Дапаглифлозин достоверно снижал содержание этих белков. Авторы делают вывод, что ИНГК2 препятствуют активации инфламмасы NLRP3 [9].

Аналогичные данные были получены Benetti E. и соавт. (2016), которые содержали мышей линии C57BL/6 на диете с высоким содержанием жира и сахара. Отдельные подгруппы животных получали ИНГК2 эмпаглифлозин. Отмечали связанную с диетой активацию инфламмасы NLRP-3 в почках и печени. Этот эффект достоверно ослаблялся ИНГК2 [10].

#### Влияние ИНГК2 на клетки иммунной системы

Мыши линии db/db (модель СД2) получали селективный ИНГК2 JNJ 39933673. В почках отмечено снижение количества активированных макрофагов, несущих маркер CD68. [11]. Xu L. и соавт. (2017) содержали мышей линии C57BL/6 на диете с высоким содержанием жира. ИНГК2 эмпаглифлозин предотвращал накопление в печени и белой жировой ткани макрофагов с воспалительным фенотипом M-1, индуцируя противовоспалительный фенотип макрофагов M-2. [12]. Другие исследователи также использовали диету с высоким содержанием жира и вызывали СД с помощью стрептозоцина. Экспериментальный СД значительно (более

чем в 1000 раз) увеличивал содержание моноцитов/макрофагов в печени, что свидетельствует о развитии воспаления. ИНГК2 дапаглифлозин снижал инфильтрацию печени макрофагами у мышей с СД примерно в 1.6 раза [8].

В работе Mancini S.J. (2018) изучалась линия про-моноцитарных клеток U937. Известно, что АМФ-стимулируемая киназа (АМФК) обладает противовоспалительным действием. Инкубация клеток с ИНГК2 канаглифлозином активировала АМФК и ингибировала ИЛ-1 $\beta$ -стимулированную адгезию промоноцитарных клеток U937 и секрецию ИЛ-6 и моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1) [13].

Макрофаги линии RAW 264.7 обрабатывали липополисахаридом (ЛПС) и инкубировали в среде, содержащей ИНГК2 эмпаглифлозин. ЛПС вызывал активацию макрофагов: возросла доля клеток CD80+ (это характерно для воспалительного фенотипа M1), возросли уровни мРНК ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6. При инкубации с эмпаглифлозином было отмечено достоверно снижение всех этих показателей. Таким образом, ИНГК2 подавлял реакцию макрофагов на ЛПС [14]. В другом исследовании эмпаглифлозин также ослаблял экспрессию ФНО- $\alpha$  и индуцированной NO-синтазы в культурах кардиомиоцитов и макрофагов, обработанных ЛПС [15].

#### Влияние ИНГК2 на выработку цитокинов

В развитии воспаления важную роль играют про-воспалительные и противовоспалительные цитокины. У мышей, получавших ЛПС, ИНГК2 эмпаглифлозин снижал уровень ФНО- $\alpha$  в плазме крови [15]. Эмпаглифлозин также снижал содержание ФНО- $\alpha$  в плазме у мышей линии C57BL/6, которых содержали на диете с высоким содержанием жира [12].

Индукция СД у мышей с помощью стрептозоцина вызывала достоверное повышение уровней ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-18 в плазме из-за формирования воспаления. ИНГК2 дапаглифлозин при введении мышам с СД статистически значимо уменьшал содержание ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-18, что указывает на противовоспалительное действие ИНГК2 [8].

У больных СД ИНГК2 также уменьшали выработку про-воспалительных цитокинов. Так, пациенты с СД2 получали ИНГК2 канаглифлозин в течение 52 недель. По сравнению с глимепиридом, канаглифлозин достоверно уменьшал в плазме содержание рецептора 1 ФНО (на 9,2%) и ИЛ-6 (на 26,6%) [16]. Уровень ИЛ-6 снижался у больных СД2 на 22% после лечения канаглифлозином независимо от изменений гликированного гемоглобина, веса и липи-

дов [17]. У лиц, страдающих СД2, которые получали ИНГК2 дапаглифлозин в течение 6 недель, статистически значимо на 23,5% снижалась экскрецию ИЛ-6 [18].

В супернатантах культуры макрофагов линии RAW 264.7 после обработки ЛПС повышались уровни провоспалительных цитокинов: ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИНФ- $\gamma$ . После обработки эмпаглифлозином уровни цитокинов достоверно и резко снизились (от 2 до 9 раз) [14].

### Механизмы противовоспалительного действия ИНГК2

Вопрос о механизмах противовоспалительных эффектов изучался многими учеными.

Pirklbauer M. и соавт. (2020) исследовали две линии человеческих клеток проксимальных канальцев почек, которые инкубировали в нормогликемических условиях. Обнаружили, что ИЛ-1 $\beta$  усиливал экспрессию 259 генов, а ИНГК2 эмпаглифлозин подавлял их экспрессию. ИЛ-1 $\beta$  повышал экспрессию мРНК гена моноцитарного хемотаксического белка 1 (MCP-1) в 15–19 раз, а мРНК гена эндотелина 1 в 3–8 раз соответственно. Эмпаглифлозин подавлял экспрессию генов MCP-1 (в 0,5–0,6 раза) и эндотелина 1 (в 0,3–0,2 раза). Следовательно, отмечено подавление стимулирующего клетки действия цитокина [19]. Также показано, что в культурах человеческих клеток тубулярных канальцев в нормогликемических условиях при стимуляции ИЛ-1 $\beta$  эмпаглифлозин снижал экспрессию 19 генов, связанных с формированием воспалительного ответа, в том числе CXCL8/IL8, LOX, NOV, PTX3 и SGK1 [20].

Снижение экспрессии генов было описано и при использовании животных. У мышей линии db/db, получавших селективный ИНГК2 JNJ 39933673 в клетках почек уменьшалось содержание мРНК следующих генов, связанных с воспалением: p65 (субчастица фактора транскрипции NF- $\kappa$ B), толл-подобного рецептора 4 (TLR4) и MCP-1 [11].

В макрофагах линии RAW 264.7 под влиянием ЛПС росли уровни мРНК таких хемокинов, как CCL3, CCL4, CCL5 и CXCL10. ИНГК2 эмпаглифлозин значительно и достоверно уменьшал содержание указанных мРНК в клетках [14].

Активация макрофагов происходит с помощью различных сигнальных путей. Эмпаглифлозин уменьшал фосфорилирование таких факторов транскрипции как NF- $\kappa$ B, STAT. Кроме того, снижалось фосфорилирование киназ, входящих в цепочку MAPK (JNK, MKK4 и MKK7). Сделан вывод, что ИНГК2 блокируют функционирова-

ние следующих сигнальных путей: NF- $\kappa$ B, STAT и MAPK [14].

Исследованы также биохимические механизмы действия ИНГК2.

Фермент гексокиназа 2 обеспечивает превращение глюкозы в глюкозо-6- фосфат и приводит к увеличению поступления энергии за счет гликолиза. Повышенная экспрессия и активность гексокиназы и активация гликолиза наблюдаются при воспалении [21, 22]. Блокирование функций гексокиназы 2 ослабляет признаки воспаления [23].

Uthman L. и соавт. (2020) изучали культуру клеток эндотелия человеческой коронарной артерии. Клетки стимулировали ЛПС и обрабатывали ИНГК2 канаглифлозином. Было обнаружено, что канаглифлозин подавлял экспрессию гексокиназы 2. Причем это действие наблюдалось как без использования ЛПС, так и после обработки клеток ЛПС (уровень фермента значимо снижался в 1.3 раза и 1.24 раза, соответственно) [24].

В работе Komiya C. и соавт (2016) изучали мышей, находившихся на высокожировой диете. Авторы показали, что применение ИНГК2 ипраглифлозина в течение 4 недель вызывало статистически достоверное увеличение уровня  $\beta$ -гидроксибутирата у животных с  $1,64 \pm 0,12$  мМоль/л до  $2,42 \pm 0,09$  мМоль/л [25]. В другом исследовании обнаружено, что  $\beta$ -гидроксибутират отменяет воспалительные реакции в макрофагах человека, ингибируя инфламмасому NLRP3 [26].

Ishibashi Y. и соавт. (2016) изучали культуру человеческих клеток проксимальных канальцев почек в присутствии высоких концентраций глюкозы. Глюкоза в концентрации 30мМ индуцировала развитие оксидативного стресса. ИНГК2 тофоглифлозин подавлял как поступление глюкозы в клетки, так и развитие оксидативного стресса. Инкубация в среде с высоким содержанием глюкозы вызывала апоптотическую гибель клеток. Тофоглифлозин также блокировал этот процесс [27].

### Заключение

Представленные данные наглядно демонстрируют наличие противовоспалительного действия у ИНГК2. Эти эффекты проявлялись на различных уровнях: активность иммунокомпетентных клеток, выработка цитокинов, активация инфламмасом. Антивоспалительные воздействия ИНГК2 могут благотворно влиять на инсулинорезистентность и снижать вероятность поражения сердца и почек.

Важно отметить, что ИНГК2 проявляют способность подавлять воспалительные процессы как в условиях СД, ожирения, *in vitro* при повышенных уровнях глюкозы, так и в условиях нормогликемии.

Например, Мааyah Z. H. и соавт. (2021) использовали обычных мышей, которые в течение трех дней получали ИНГК2 эмпаглифлозин. Затем животным вводили

ЛПС для индукции септического шока. Показано, что эмпаглифлозин достоверно улучшал выживаемость мышей. Авторы считают, что ИНГК2 достоверно снижал выраженность системного и почечного воспаления [28]. Наличие способности подавлять воспаление при нормогликемии позволяет рассматривать ИНГК2 как возможный источник разработки нового класса противовоспалительных препаратов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Scheen A. J. Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus / A. J. Scheen // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2020. Vol. 16, N10. P. 556–577. DOI: 10.1038/s41574–020–0392–2.
2. Brennan E. P. Specialized pro-resolving mediators in diabetes: novel therapeutic strategies / E. P. Brennan, M. Mohan, D. Andrews [et al.] // *Clinical Science.* — 2019. — Vol. 133, Is. 21. — P. 2121–2141. DOI: 10.1042/CS20190067.
3. Van Linthout S. Inflammation — Cause or Consequence of Heart Failure or Both? / S. Van Linthout, C. Tschöpe // *Curr. Heart Fail. Rep.* — 2017. — Vol. 14. — P. 251–265. DOI: 10.1007/s11897–017–0337–9.
4. Пирожков С. В. Инфламмосомные болезни / С. В. Пирожков, П. Ф. Литвицкий // *Иммунология.* — 2018. — Т. 39, Т 2–3. — С. 158–165. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0206–4952–2018–39–2–3–158–165>.
5. Гаранина Е. Е. Инфламмосомы: роль в патогенезе заболеваний и терапевтический потенциал / Е. Е. Гаранина, Е. В. Мартынова, К. Я. Иванов [и др.] // *Ученые записки Казанского университета. Серия Естественные науки.* — 2020. — Т. 162, Кн. 1. — С. 80–111. DOI: 10.26907/25907/2542–064X.2020.1.80–111.
6. Кувачева Н. В. Формирование инфламмосом: новые механизмы регуляции межклеточных взаимодействий и секреторной активности клеток / Н. В. Кувачева, А. В. Моргун, Е. Д. Хилажева [и др.] // *Сибирское медицинское обозрение.* — 2013. — Т. 5. — С. 3–10.
7. Butts B. The importance of NLRP3 inflammasome in heart failure / B. Butts, R. A. Gary, S. B. Dunbar, J. Butler // *J. Card. Fail.* — 2015. — Vol. 21. — P. 586–593.
8. Leng W. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin attenuates the activity of ROS-NLRP3 inflammasome axis in steatohepatitis with diabetes mellitus / W. Leng, M. Wu, H. Pan [et al.] // *Ann. Transl. Med.* — 2019. — Vol. 7, N18. — Article ID:429. DOI: 10.21037/atm.2019.09.03.
9. Ye Y. SGLT-2 Inhibition with Dapagliflozin Reduces the Activation of the Nlrp3/ASC Inflammasome and Attenuates the Development of Diabetic Cardiomyopathy in Mice with Type 2 Diabetes. Further Augmentation of the Effects with Saxagliptin, a DPP4 Inhibitor / Y. Ye, M. Bajaj, H.-C. Yang [et al.] // *Cardiovasc. Drugs Ther.* — 2017. — Vol. 31, N2. — P. 119–132. DOI: 10.1007/s10557–017–6725–2.
10. Benetti E. Empagliflozin protects against diet-induced NLRP-3 inflammasome activation and lipid accumulation / E. Benetti, R. Mastrocola, G. Vitarelli [et al.] // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2016. — Vol. 359, N1. — P. 45–53. DOI: 10.1124/jpet.116.235069.
11. Wang X. X. SGLT2 Protein Expression Is Increased in Human Diabetic Nephropathy: SGLT2 protein inhibition decreases renal lipid accumulation, inflammation, and the development of nephropathy in diabetic mice / X. X. Wang, J. Levi, Y. Luo, K. Myakala [et al.] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5392679/> — FN1 // *J. Biol. Chem.* — 2017. — Vol. 292, N13. — P. 5335–5348. DOI: 10.1074/jbc.M117.779520
12. Xu L. SGLT2 Inhibition by Empagliflozin Promotes Fat Utilization and Browning and Attenuates Inflammation and Insulin Resistance by Polarizing M2 Macrophages in Diet-induced Obese Mice / L. Xu, N. Nagata, M. Nagashimada [et al.] // *EBioMedicine.* — 2017. — Vol. 20. — P. 137–149. DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.05.028.
13. Mancini S. J. Canagliflozin inhibits interleukin-1beta-stimulated cytokine and chemokine secretion in vascular endothelial cells by AMP-activated protein kinase-dependent and -independent mechanisms / S. J. Mancini, D. Boyd, O. J. Katwan [et al.] // *Sci. Rep.* — 2018. — Vol. 8, N1. — Article ID: 5276. DOI: 10.1038/s41598–018–23420–4.
14. Lee N. Anti-inflammatory Effects of Empagliflozin and Gempigliptin on LPS-Stimulated Macrophage via the IKK/NF- $\kappa$ B, MKK7/JNK, and JAK2/STAT1 Signalling Pathways / N. Lee, Y. J. Heo, S.-E. Choi [et al.] // *Journal of Immunology Research.* — 2021. — Vol. 2021. — Article ID9944880. <https://doi.org/10.1155/2021/9944880>.
15. Koyani C. N. Empagliflozin protects heart from inflammation and energy depletion via AMPK activation / C. N. Koyani, I. Plastira, H. Sourij [et al.] // *Pharmacol. Res.* — 2020. — Vol. 158. — Article ID: 104870. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104870.
16. Heerspink H. J. L. Canagliflozin reduces inflammation and fibrosis biomarkers: a potential mechanism of action for beneficial effects of SGLT2 inhibitors in diabetic kidney disease / H. J. L. Heerspink, P. Perco, S. Mulder [et al.] // *Diabetologia.* — 2019. — Vol. 62, N7. — P. 1154–1166. DOI: 10.1007/s00125–019–4859–4.
17. Garvey W. T. Effects of canagliflozin versus glimepiride on adipokines and inflammatory biomarkers in type 2 diabetes / W. T. Garvey, L. Van Gaal, L. A. Leiter [et al.] // *Metabolism.* — 2018. — Vol. 85. — P. 32–37. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.02.002.
18. Dekkers C. C. J. Effects of the SGLT-2 inhibitor dapagliflozin on glomerular and tubular injury markers Diabetes / C. C. J. Dekkers, S. Petrykiv, G. D. Laverman [et al.] // *Obes. Metab.* — 2018. — Vol. 20, N8. — P. 1988–1993. DOI: 10.1111/dom.13301.
19. Pirklbauer M. Empagliflozin Inhibits Basal and IL-1 $\beta$ -Mediated MCP-1/CCL2 and Endothelin-1 Expression in Human Proximal Tubular Cells / M. Pirklbauer, M. Bernd, L. Fuchs [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* — 2020. — Vol. 21. — Article ID: 8189. DOI: 10.3390/ijms21218189.

20. Pirklbauer M. Empagliflozin Inhibits IL-1 $\beta$ -Mediated Inflammatory Response in Human Proximal Tubular Cells / M. Pirklbauer, S. Sallaberger, P. Staudinger [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* — 2021. — Vol. 22, N10. — Article ID: 5089. DOI: 10.3390/ijms22105089.
21. Everts B. TLR-driven early glycolytic reprogramming via the kinases TBK1-IKKe supports the anabolic demands of dendritic cell activation / B. Everts, E. Amiel, S. Ching-Cheng Huang [et al.] // *Nat. Immunol.* — 2014. — Vol. 15, N4. — P. 323–332. DOI: 10.1038/ni.2833.
22. Bustamante M. F. Hexokinase 2 as a novel selective metabolic target for rheumatoid arthritis / M. F. Bustamante, P. G. Oliveira, R. Garcia-Carbonell [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2018. — Vol. 77, N11. — P. 1636–1643. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213103.
23. Seki S. M. Exploring Non-Metabolic Functions of Glycolytic Enzymes in Immunity / S. M. Seki, A. Gaultier // *Front. Immunol.* — 2017. — Vol. 22, N8. — Article ID: 1549. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01549.
24. Uthman L. Novel Anti-inflammatory Effects of Canagliflozin Involving Hexokinase II in Lipopolysaccharide-Stimulated Human Coronary Artery Endothelial Cells / L. Uthman, M. Kuschma, G. Römer [et al.] // *Cardiovasc. Drugs Ther.* — 2020. — <https://doi.org/10.1007/s10557-020-07083-w>.
25. Komiya C. Ipragliflozin Improves Hepatic Steatosis in Obese Mice and Liver Dysfunction in Type 2 Diabetic Patients Irrespective of Body Weight Reduction / C. Komiya, K. Tsuchiya, K. Shiba [et al.] // *PLoS ONE.* — 2016. — Vol. 11, N3. — Article ID: e0151511. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151511>.
26. Youm Y. H. The ketone metabolite  $\beta$ -hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease / Y. H. Youm, K. Y. Nguyen, R. W. Grant [et al.] // *Nat. Med.* — 2015. — Vol. 21, N3. — P. 263–269. DOI:10.1038/nm.3804.
27. Ishibashi Y. Tofogliflozin, A Highly Selective Inhibitor of SGLT2 Blocks Proinflammatory and Proapoptotic Effects of Glucose Overload on Proximal Tubular Cells Partly by Suppressing Oxidative Stress Generation / Y. Ishibashi, T. Matsui, S. Yamagishi // *Horm. Metab. Res.* — 2016. — Vol. 48, N3. — P. 191–195. DOI: 10.1055/s-0035-1555791.
28. Maayah Z. H. Empagliflozin suppresses inflammation and protects against acute septic renal injury / Z. H. Maayah, M. Ferdaoussi, S. Takahara, S. Soni, J.R.B. Dyck // *Inflammopharmacology.* — 2021. — Vol. 29, N1. — P. 269–279. DOI: 10.1007/s10787-020-00732-4.

© Колесников Олег Леонидович ( kaf-biol@mail.ru ),

Колесникова Алла Алексеевна ( olekol@mail.ru ), Тарабрина Юлия Олеговна ( julikol@mail.ru ).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



«Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации