

DOI 10.37882/2223–2966.2021.09.16

## О ВЛИЯНИИ ИНГИБИТОРОВ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2 НА СОСТОЯНИЕ МИТОХОНДРИЙ И АКТИВНОСТЬ АУТОФАГИИ

### ON THE INFLUENCE OF SODIUM-GLUCOSE COTRANSPORTER2 INHIBITORS ON THE STATE OF MITOCHONDRIA AND THE ACTIVITY OF AUTOPHAGY

**A. Kolesnikova  
O. Kolesnikov  
Yu. Tarabrina**

*Summary.* In diabetes mellitus, there is a presence of mitochondrial dysfunction, a decrease in ATP levels and suppression of the autophagy process. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors increase the number of mitochondria in cells and restore their integrity. When using these drugs, there is an improvement in the functional activity of mitochondria. Inhibitors of sodium-glucose cotransporter 2 stimulate autophagy processes in cells. As a result, the supply of energy to cells improves and oxidative stress decreases.

*Keywords:* sodium-glucose cotransporter, inhibitor, diabetes mellitus, mitochondria, autophagy.

**Колесникова Алла Алексеевна**

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

**Колесников Олег Леонидович**

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

**Тарабрина Юлия Олеговна**

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

*Аннотация.* При сахарном диабете отмечается наличие дисфункции митохондрий, снижение уровня АТФ и подавление процесса аутофагии. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 увеличивают количество митохондрий в клетках и восстанавливают их целостность. При использовании этих препаратов отмечается улучшение функциональной активности митохондрий. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 стимулируют процессы аутофагии в клетках. В результате улучшается снабжение клеток энергией и уменьшается оксидативный стресс.

*Ключевые слова:* натрий-глюкозный котранспортер, ингибитор, сахарный диабет, митохондрия, аутофагия.

**И**нгибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (ИНГК2) сегодня активно используются в лечении сахарного диабета [1, 2]. Первый ингибитор натрий-глюкозного котранспортера флоризин (подавляет активность котранспортеров 1 и 2 типов) был выделен в 1835 году и является первым представителем данного класса, который был одобрен в США Food and Drug Administration для лечения сахарного диабета [3].

В исследованиях сердечно-сосудистых исходов, наблюдающихся при использовании ИНГК2, было зарегистрировано либо меньшее количество серьезных неблагоприятных сердечных событий (нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт и сердечно-сосудистая смерть), либо снижение совокупной конечной точки сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу сердечной недостаточности (СН) у участников с сахарным диабетом 2 типа (СД2) и уста-

новленным сердечно-сосудистым заболеванием. Среди пациентов с СД2, у которых не было сердечно-сосудистых заболеваний, но имелись множественные факторы риска, ИНГК2 снижали комбинированную конечную точку сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по причине СН [4, 5, 6].

Вопрос о механизмах кардиопротекторного действия ИНГК2 активно изучается, существует целый ряд гипотез по этому поводу. При этом весьма важно, что сам белок (натрий-глюкозный котранспортер 2 типа) в кардиомиоцитах не экспрессируется, в тканях сердца был обнаружен только натрий-глюкозный котранспортер 1 типа [7, 8].

Настоящее сообщение посвящено анализу данных литературы о воздействии ИНГК2 состояние митохондрий.

Миокард требует большого количества энергии для обеспечения своей работы. Большая часть этой энергии вырабатывается в результате окислительного фосфорилирования в митохондриях, которые составляют около 30% объема миокарда. Митохондрии также являются основным источником активных форм кислорода (АФК), которые образуются из цепи переноса электронов во время окислительного фосфорилирования [9]. В физиологических условиях повреждение миокарда, вызванное АФК, сводится к минимуму благодаря жесткому контролю окислительно-восстановительного баланса митохондрий и эффективной и динамичной программе контроля качества митохондрий. Контроль качества митохондрий обеспечивает пригодность популяции митохондрий посредством непрерывных проверок качества, устранения дисфункциональных митохондрий и стимулирования роста новых органелл [10].

СД2 характеризуется митохондриальной дисфункцией, высокой выработкой активных форм кислорода и низким уровнем АТФ [11].

Дисфункция митохондрий была обнаружена во многих органах у пациентов с СД2 [12]. Так, митохондрии, выделенные из предсердий людей с СД, демонстрировали сниженное митохондриальное дыхание и увеличенный оксидативный стресс по сравнению с митохондриями здоровых людей [13]. При СД2 наблюдается сниженная экспрессия генов, вовлеченных в биогенез митохондрий и окислительное фосфорилирование [14]. Исследования у пациентов с СД2 связали митохондриальную дисфункцию с гипертрофией и фиброзом желудочков [15, 16].

Белки Drp1 и Mfn1 связаны с делением митохондрий, а высокое соотношение Drp1/Mfn1 отражает увеличенную фрагментацию митохондрий [17].

Lee Y.H. и соавт. (2019) использовали культуру клеток проксимальных почечных канальцев человека, которые инкубировали при повышенной концентрации глюкозы. После воздействия эмпаглифлозина соотношение Drp1/Mfn1 снижалось, что позволяет думать об уменьшении фрагментации митохондрий [18]. С помощью MitoTracker, который окрашивал функционирующие митохондрии с неповрежденным мембранным потенциалом, было показано, что при высоком уровне глюкозы в клетках уменьшалось количество функциональных митохондрий. При обработке эмпаглифлозином восстанавливалась масса нормально функционирующих митохондрий. Кроме того, ИНГК2 восстанавливал базальное митохондриальное дыхание. Авторы указали, что эмпаглифлозин улучшал динамику, биогенез и функции митохондрий в клетках при инкубации в среде с высоким содержанием глюкозы [18]. Другие исследователи показали, что эмпаглифлозин ингибировал деление митохондрий через активацию АМФ-зависимой протеинкиназы [19].

В работе Takagi S. и соавт. (2018) изучали линию эпителиальных клеток НК-2. Инкубация клеток в среде с пальмитатом снизила экспрессию белков митохондрий Mfn2 и Opa1, в присутствии ИНГК2 этот эффект не отмечался. При использовании среды с пальмитатом и высоким уровнем глюкозы наблюдалось значительное разрушение митохондрий. ИНГК2 ипраглифлозин восстанавливал экспрессию митохондрий [20].

Целый ряд исследований проведен с помощью различных моделей СД и ожирения. Так, крысы линии Вистар содержали на диете с высоким содержанием жиров, часть из них получала дапаглифлозин. ИНГК2 улучшал чувствительность животных к инсулину, функции митохондрий головного мозга, уменьшал апоптоз и предотвратил снижение когнитивных функций [21].

Wei D. и соавт. (2020) также использовали высокожировую диету. У самцов мышей C57BL/6 обнаружили снижение уровня мРНК и экспрессии белков PGC-1 $\alpha$ , NRF1, tfam и CPT1b, которые являются маркерами митохондриального биогенеза, функций и окисления жирных кислот. ИНГК2 канаглифлозин отменял эти эффекты. Кроме того, адипоциты линии 3T3-L1 обрабатывали канаглифлозином, который усиливал экспрессию белков PGC-1 $\alpha$ , NRF1, tfam, COX5b, CPT1b. Следовательно, ИНГК2 улучшал функцию митохондрий и улучшал окисление жирных кислот [22].

В следующем исследовании мыши в течение 16 недель содержались на диете с высоким содержанием жира и получали ИНГК2 ипраглифлозин. У животных в клетках канальцев почек обнаружены округлые и фрагментированные митохондрии, также характерно было нарушение внутренней мембраны. Ипраглифло-

зин уменьшал повреждения митохондрий. Авторы указали, что при дисфункции митохондрий могут усиливаться гликолиз и оксидативный стресс [20].

Mizuno M. и соавт. (2018) использовали крыс линии OLETF (модель СД2) и линии LETO (недиабетический контроль). Для индукции инфаркта миокарда перевязывали левую коронарную артерию и через 12 часов забирали образцы из зоны, не пораженной инфарктом. У крыс с СД2 было больше митохондрий, и были более распространены мелкие митохондрии, чем у линии LETO. Инфаркт миокарда при СД2 еще больше сокращал размер митохондрий и уменьшал число аутофагических вакуолей. ИНГК2 эмпаглифлозин предотвращал сокращение размеров митохондрий и числа аутофагических вакуолей после инфаркта у крыс с СД2. Авторы указали, что ИНГК2 нормализует количество и размер митохондрий при СД2 [23].

Belosludtsev K.N. и соавт. (2021) изучали мышей линии C57BL/6NCrI, у которых вызывали СД2 с помощью стрептозоцина и диеты с высоким содержанием жира. С помощью электронной микроскопии изучали клетки печени. Дапаглифлозин предотвращал набухание митохондрий и нормализовал средний размер митохондрий в гепатоцитах животных с СД2. Лечение ИНГК2 предотвращало снижение числа копий митохондриальной ДНК в печени мышей с диабетом. Дапаглифлозин у животных с СД2 нормализовал соотношение митохондриального респираторного контроля, и достоверно уменьшил уровень продуктов перекисного окисления липидов в митохондриях [24]. Есть и другие данные, согласно которым ингибиторы НГК2 могут улучшать дыхательную функцию митохондрий у диабетических крыс [25]

Теперь перейдем к рассмотрению такого важного вопроса, как аутофагия.

Аутофагия — это эволюционно консервативный процесс, который опосредует клеточную адаптацию к стрессовым условиям, и представляет собой процесс деградации клеточных элементов с помощью лизосом [26]. Аутофагия помогает избавиться клетки от накопленного «мусора», избыточных запасов глюкозы и липидов и дисфункциональных или поврежденных органелл, которые способствуют развитию заболеваний [27]. В связи с этим она имеет важнейшее значение для гомеостаза, развития и выживания клеток [28]. В условиях стресса аутофагия играет особо важную роль, устраняя поврежденные или вредные компоненты [29]. Нарушение аутофагии может быть частью патогенеза многих заболеваний, включая нейродегенеративные, сердечно-сосудистые, аутоиммунные и метаболические [27].

Таким образом, аутофагия поддерживает функционирование органоидов клетки (в том числе и мито-

хондрий), обеспечивая своевременное удаление поврежденных структур. Говоря о митохондриях, следует не забывать, что удаление неполноценных, дефектных структур позволяет снизить утечку активных форм кислорода и уменьшает уровень оксидативного стресса в клетке. Как же обстоят дела с аутофагией при сахарном диабете?

В условиях гипергликемии процессы аутофагии могут нарушаться [30]. При СД2 отмечается подавление аутофагии, что способствует развитию кардиомиопатии [31]. В клетках людей с СД2 способность к аутофагии заметно снижается [32, 33].

Подавление аутофагии связано с гипергликемией, накоплением конечных гликированных продуктов и липидов в связи с дефицитом глюкозы и угнетением окисления жирных кислот [34].

Ряд регуляторных ферментов, в том числе сиртуин-1 (СИРТ-1) и АМФ-активируемая протеинкиназа (АМФПК) обеспечивают активацию аутофагии, причем при СД2 отмечается супрессия как СИРТ-1, так и АМФПК. [31].

Недостаток питательных веществ увеличивает экспрессию и активность ряда регуляторных энзимов, в частности СИРТ-1 и АМФПК [35]. ИНГК2 вызывают состояние, подобное голоданию, которое сопровождается кетогенезом, являющимся биомаркером активации СИРТ-1 [31].

ИНГК2 обеспечивают активацию СИРТ-1 в различных тканях, включая почки [36, 37, 38]. При этом есть данные, что ИНГК2 могут прямо влиять на СИРТ-1, повышая его активность [37].

Таким образом, отмечаемая при использовании ИНГК2 стимуляция аутофагии может вносить вклад в поддержание структуры и функциональной активности митохондрий, способствуя снабжению клеток АТФ и уменьшая оксидативный стресс.

## Заключение

Сахарный диабет нарушает снабжение клеток энергией, отмечается нарушение функций и целостности митохондрий. Это вызывает подавление синтеза АТФ и активирует оксидативный стресс. Кроме того, при СД2 нарушается аутофагия, которая обеспечивает своевременное удаление из клеток поврежденных органоидов и молекул. ИНГК2 обеспечивают стимуляцию аутофагии через активацию СИРТ-1. В результате восстанавливается активность митохондрий и снабжение клеток АТФ. Эти особенности могут вносить вклад в кардиопротекторное и ренопротекторное действие ИНГК2.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Garcia-Ropero A. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of SGLT2 inhibitors for type 2 diabetes mellitus: the latest developments / A. Garcia-Ropero, J.J. Badimon, C.G. Santos-Gallego // *Expert. Opin. Drug. Metab. Toxicol.* — 2018. Vol. 14, N12. — P. 1287–1302. DOI: 10.1080/17425255.2018.1551877.
2. Rosas-Guzman J. SGLT2 Inhibitors in Diabetes Mellitus Treatment / J. Rosas-Guzman, J. Rosas-Saucedo, A.R.J. Romero-Garcia // *Rev. Recent. Clin. Trials.* — 2017. — Vol. 12, N1. — P. 8–18. DOI: 10.2174/1574887111666160829145810.
3. Perry R.J. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: Understanding the mechanisms for therapeutic promise and persisting risks / R.J. Perry, G.I. Shulman // *J. Biol. Chem.* — 2020. — Vol. 295, Is. 42. — P. 14379–14390.
4. Woo V.C. Cardiovascular Effects of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Adults With Type 2 Diabetes / V.C. Woo // *Can. J. Diabetes.* — 2020. — Vol. 44, N1. — P. 61–67. DOI: 10.1016/j.cjcd.2019.09.004.
5. Zelniker T.A. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials / T.A. Zelniker, S.D. Wiviott, I. Raz [et al.] // *Lancet.* — 2019. — Vol. 393. — P. 31–39.
6. Toyama T. Effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular, renal and safety outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis / T. Toyama, B.L. Neuen, M. Jun [et al.] // *Diabetes Obes. Metabol.* — 2019. — Vol. 21. — P. 1237–1250.
7. Maejima Y. SGLT2 Inhibitors Play a Salutary Role in Heart Failure via Modulation of the Mitochondrial Function / Y. Maejima // *Front. Cardiovasc. Med.* — 2020. — Vol. 6. — Article ID: 186. DOI: 10.3389/fcvm.2019.00186.
8. Di Franco A. Sodium-dependent glucose transporters (SGLT) in human ischemic heart: a new potential pharmacological target / A. Di Franco, G. Cantini, A. Tani [et al.] // *Int. J. Cardiol.* — 2017. — Vol. 243. — P. 86–90. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.05.032.
9. Yurista S.R. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition as a mitochondrial therapy for atrial fibrillation in patients with diabetes? / S.R. Yurista, H.H.W. Silljé, M. Rienstra [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* — 2020. — Vol. 19, N1. — Article ID: 5. DOI: 10.1186/s12933-019-0984-0.
10. Brown D.A. Mitochondrial function as a therapeutic target in heart failure / D.A. Brown, J.B. Perry, M.E. Allen [et al.] // *Nat. Rev. Cardiol.* — 2017. — Vol. 14, N4. — P. 238–250. DOI: 10.1038/nrcardio.2016.203.
11. Rovira-Llopis S. Mitochondrial dynamics in type 2 diabetes: Pathophysiological implications / S. Rovira-Llopis, C. Bañuls, N. Diaz-Morales [et al.] // *Redox. Biol.* — 2017. — Vol. 11. — P. 637–645. DOI: 10.1016/j.redox.2017.01.013.
12. Yaribeygi H. Mitochondrial dysfunction in diabetes and the regulatory roles of antidiabetic agents on the mitochondrial function / H. Yaribeygi, S.L. Atkin, A. Sahebkar // *J. Cell. Physiol.* — 2019. — Vol. 234, N6. — P. 8402–8410. DOI: 10.1002/jcp.27754.
13. Anderson E.J. Substrate-specific derangements in mitochondrial metabolism and redox balance in the atrium of the type 2 diabetic human heart / E.J. Anderson, A.P. Kypson, E. Rodriguez [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2009. — Vol. 54, N20. — P. 1891–1898. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.07.031.
14. Mootha V.K. PGC-1alpha-responsive genes involved in oxidative phosphorylation are coordinately downregulated in human diabetes / V.K. Mootha, C.M. Lindgren, K.F. Eriksson [et al.] // *Nat. Genet.* — 2003. — Vol. 34, N3. P. 267–273. DOI: 10.1038/ng1180.
15. Montaigne D. Myocardial contractile dysfunction is associated with impaired mitochondrial function and dynamics in type 2 diabetic but not in obese patients / D. Montaigne, X. Marechal, A. Coisne [et al.] // *Circulation.* — 2014. — Vol. 130. — P. 554–64.
16. Uthman L. Direct cardiac actions of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors target pathogenic mechanisms underlying heart failure in diabetic patients / L. Uthman, A. Baartscheer, C.A. Schumacher [et al.] // *Front. Physiol.* — 2018. — Vol. 9. — Article ID: 1575.
17. Jeong H.Y. Chloroquine and amodiaquine enhance AMPK phosphorylation and improve mitochondrial fragmentation in diabetic tubulopathy / H.Y. Jeong, J.M. Kang, H.H. Jun [et al.] // *Sci. Rep.* — 2018. — Vol. 8. — Article ID: 8774. DOI: 10.1038/s41598-018-26858-8.
18. Lee Y.H. Empagliflozin attenuates diabetic tubulopathy by improving mitochondrial fragmentation and autophagy / Y.H. Lee, S.H. Kim, J.M. Kang [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* — 2019. — Vol. 317, N4. — P. F767–F780. DOI: 10.1152/ajprenal.00565.2018.
19. Zhou H. Empagliflozin rescues diabetic myocardial microvascular injury via AMPK-mediated inhibition of mitochondrial fission / H. Zhou, S. Wang, P. Zhu // *Redox. Biol.* — 2018. — Vol. 15. — P. 335–346. DOI: 10.1016/j.redox.2017.12.019.
20. Takagi S. Ipragliflozin improves mitochondrial abnormalities in renal tubules induced by a high-fat diet / S. Takagi, J. Li, Y. Takagaki [et al.] // *J. Diabetes Investig.* — 2018. — Vol. 9, N5. — P. 1025–1032. DOI: 10.1111/jdi.12802.
21. Sa-Nguanmoo P. SGLT2-inhibitor and DPP-4 inhibitor improve brain function via attenuating mitochondrial dysfunction, insulin resistance, inflammation, and apoptosis in HFD-induced obese rats / P. Sa-Nguanmoo, P. Tanajak, S. Kerdphoo [et al.] // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* — 2017. — Vol. 333. — P. 43–50. DOI: 10.1016/j.taap.2017.08.005.
22. Wei D. Canagliflozin ameliorates obesity by improving mitochondrial function and fatty acid oxidation via PPARα in vivo and in vitro / D. Wei, L. Liao, H. Wang // *Life Sci.* — 2020. — Vol. 247. — Article ID: 117414. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117414.
23. Mizuno M. Empagliflozin normalizes the size and number of mitochondria and prevents reduction in mitochondrial size after myocardial infarction in diabetic hearts / M. Mizuno, A. Kuno, T. Yano [et al.] // *Physiol. Rep.* — 2018. — Vol. 6, N12. — Article ID: e13741. DOI: 10.14814/phy2.13741.
24. Belosludtsev K.N. Chronic treatment with dapagliflozin protects against mitochondrial dysfunction in the liver of C57BL/6NCRl mice with high-fat diet/streptozotocin-induced diabetes mellitus / K.N. Belosludtsev, V.S. Starinets, M.N. Belosludtsev [et al.] // *Mitochondrion.* — 2021. — Vol. 59. — P. 246–254. DOI: 10.1016/j.mito.2021.06.008.
25. Shao Q. Empagliflozin, a sodium glucose co-transporter-2 inhibitor, alleviates atrial remodeling and improves mitochondrial function in high-fat diet/streptozotocin-induced diabetic rats / Q. Shao, L. Meng, S. Lee [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* — 2019. — Vol. 18, N1. — Article ID: 165. DOI: 10.1186/s12933-019-0964-4.

26. Demirtas L. Apoptosis, autophagy & endoplasmic reticulum stress in diabetes mellitus / L. Demirtas, A. Guclu, F.M. Erdur [et al.] // *Indian J. Med. Res.* — 2016. — Vol. 144, N4. — P. 515–524. DOI: 10.4103/0971–5916.200887.
27. Levine B. Development of autophagy inducers in clinical medicine / B. Levine, M. Packer, P. Codogno // *J. Clin. Invest.* — 2015. — Vol. 125, N1. — P. 14–24. DOI: 10.1172/JCI73938.
28. Levine B. Autophagy in the pathogenesis of disease / Levine B, Kroemer G. // *Cell.* — 2008. — Vol. 132, N1. — P. 27–42. DOI: doi: 10.1016/j.cell.2007.12.018.
29. He C. Regulation mechanisms and signaling pathways of autophagy / C. He, D.J. Klionsky // *Annu. Rev. Genet.* — 2009. — Vol. 43. — P. 67–93. DOI: 10.1146/annurev-genet-102808–114910.
30. Tanaka Y. Autophagy as a therapeutic target in diabetic nephropathy / Tanaka Y., Kume S., Kitada M. [et al.] // *Exp. Diabetes Res.* — 2012. — Vol. 2012. — Article ID: 628978. DOI: 10.1155/2012/628978.
31. Packer M. Autophagy-dependent and -independent modulation of oxidative and organellar stress in the diabetic heart by glucose-lowering drugs / M. Packer // *Cardiovasc. Diabetol.* — 2020. — Vol. 19, N1. — Article ID: 62. DOI: 10.1186/s12933–020–01041–4.
32. Sakai S. Proximal tubule autophagy differs in type 1 and 2 diabetes / S. Sakai, T. Yamamoto, Y. Takabatake [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2019. — Vol. 30, N6. — P. 929–945. DOI: 10.1681/ASN.2018100983.
33. Zhao X. Advanced glycation end-products suppress autophagic flux in podocytes by activating mammalian target of rapamycin and inhibiting nuclear translocation of transcription factor EB / X. Zhao, Y. Chen, X. Tan [et al.] // *J. Pathol.* — 2018. — Vol. 245, N2. — P. 235–248. DOI: 10.1002/path.5077.
34. Kang H.M. Defective fatty acid oxidation in renal tubular epithelial cells has a key role in kidney fibrosis development / H.M. Kang, S.H. Ahn, P. Choi [et al.] // *Nat. Med.* — 2015. — Vol. 21, N1. — P. 37–46. DOI: 10.1038/nm.3762.
35. Panieri E. Nutrient withdrawal rescues growth factor-deprived cells from mTOR-dependent damage / E. Panieri, G. Toietta, M. Mele [et al.] // *Aging (Albany NY).* — 2010. — Vol. 2, N8. — P. 487–503. DOI: 10.18632/aging.100183.
36. Sasaki M. Dual regulation of gluconeogenesis by insulin and glucose in the proximal tubules of the kidney / M. Sasaki, T. Sasako, N. Kubota [et al.] // *Diabetes.* — 2017. — Vol. 66, N9. — P. 2339–2350. DOI: 10.2337/db16–1602.
37. Ying Y. Phloretin protects against cardiac damage and remodeling via restoring SIRT1 and anti-inflammatory effects in the streptozotocin-induced diabetic mouse model / Y. Ying, C. Jiang, M. Zhang [et al.] // *Aging (Albany NY).* — 2019. — Vol. 11, N9. — P. 2822–2835. DOI: 10.18632/aging.101954.
38. Kim J.W. Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, empagliflozin, and  $\alpha$ -glucosidase inhibitor, voglibose, on hepatic steatosis in an animal model of type 2 diabetes / J.W. Kim, Y.J. Lee, Y.H. You [et al.] // *J. Cell Biochem.* — 2019. — Vol. 120, Is. 5. — P. 8534–854. DOI: 10.1002/jcb.28141.

© Колесникова Алла Алексеевна (olekol@mail.ru),

Колесников Олег Леонидович (kaf-biol@mail.ru), Тарабрина Юлия Олеговна (julikol@mail.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»