



## Антифибротические эффекты ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа у пациентов с сердечной недостаточностью

Игнатова Ю. С.<sup>1</sup>, Шустер С. Ю.<sup>1</sup>, Печерина Т. Б.<sup>1</sup>, Барбараш О. Л.<sup>1,2</sup>

Сердечная недостаточность (СН) — актуальная проблема общественного здравоохранения во всем мире. Основопологающая роль в прогрессировании СН отводится фиброзу, вызывающему структурные изменения миокарда и сосудистой стенки. В связи с этим представляется актуальным поиск патогенетически обоснованной терапии для лечения СН, направленной на замедление прогрессирования фиброза миокарда. Результаты исследования EMPA-REG OUTCOME показали, что сахароснижающие препараты, а именно ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT2) положительно влияют на течение СН, снижая сердечно-сосудистую смертность и число госпитализаций пациентов по поводу декомпенсации СН. При изучении ингибиторов SGLT2 в крупномасштабных исследованиях были выявлены антифибротические свойства этой группы препаратов. В обзорной статье представлены результаты экспериментальных исследований применения ингибиторов SGLT2 на животных. Описан ряд механизмов реализации антифибротических свойств ингибиторов SGLT2, влияющих на сердечно-сосудистую систему. Представляется актуальным дальнейшее изучение ингибиторов SGLT2 в клинических исследованиях с целью выявления и коррекции патогенетических механизмов фиброзирования миокарда.

**Ключевые слова:** ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, сердечная недостаточность, фиброз миокарда, прогноз.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, Кемерово, Россия.

Игнатова Ю. С.\* — к.м.н., н.с. лаборатории фиброгенеза, ORCID: 0000-0001-5194-0981, Шустер С. Ю. — лаборант-исследователь лаборатории фиброге-

неза, ORCID: 0009-0002-8294-1826, Печерина Т. Б. — д.м.н., зав. лабораторией фиброгенеза, ORCID: 0000-0002-4771-484X, Барбараш О. Л. — академик РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, директор, ORCID: 0000-0002-4642-3610.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
julia-smolina@mail.ru

АМПК — цАМФ-зависимая протеинкиназа, АФК — активные формы кислорода, ГБ — гипертоническая болезнь, ДИ — доверительный интервал, ИЛ — интерлейкин, ЛЖ — левый желудочек, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ФНО- $\alpha$  — фактор некроза опухоли- $\alpha$ , ЭЦМ — экстрацеллюлярный матрикс, SGLT2 — натрий-глюкозный котранспортер 2 типа (sodium/glucose cotransporter 2), TGF- $\beta$  — трансформирующий фактора роста  $\beta$ .

Рукопись получена 24.08.2023  
Рецензия получена 04.10.2023  
Принята к публикации 06.10.2023



**Для цитирования** Игнатова Ю. С., Шустер С. Ю., Печерина Т. Б., Барбараш О. Л. Антифибротические эффекты ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа у пациентов с сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(1):5580. doi:10.15829/1560-4071-2024-5580. EDN USRZZV

## Antifibrotic effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with heart failure

Ignatova Yu. S.<sup>1</sup>, Shuster S. Yu.<sup>1</sup>, Pecherina T. B.<sup>1</sup>, Barbarash O. L.<sup>1,2</sup>

Heart failure (HF) is an urgent public health problem worldwide. A fundamental role in HF progression is played by fibrosis, which causes structural myocardial and vascular changes. In this regard, it seems relevant to search for pathogenetically justified HF therapy, aimed at slowing the myocardial fibrosis progression. The results of EMPA-REG OUTCOME study showed that glucose-lowering drugs, namely sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors, have a positive effect on HF course, reducing cardiovascular mortality and hospitalization rate of patients for decompensated HF. Large-scale studies showed the antifibrotic properties of SGLT2 inhibitors. The review article presents the results of experimental studies on the use of SGLT2 inhibitors in animals. A number of mechanisms for the implementation of the antifibrotic properties of SGLT2 inhibitors affecting the cardiovascular system have been described. It seems relevant to further study SGLT2 inhibitors in clinical trials in order to identify and correct the pathogenetic mechanisms of myocardial fibrosis.

**Keywords:** sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, heart failure, myocardial fibrosis, prognosis.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo;  
<sup>2</sup>Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.

Ignatova Yu. S.\* ORCID: 0000-0001-5194-0981, Shuster S. Yu. ORCID: 0009-0002-8294-1826, Pecherina T. B. ORCID: 0000-0002-4771-484X, Barbarash O. L. ORCID: 0000-0002-4642-3610.

\*Corresponding author: julia-smolina@mail.ru

Received: 24.08.2023 Revision Received: 04.10.2023 Accepted: 06.10.2023

**For citation:** Ignatova Yu. S., Shuster S. Yu., Pecherina T. B., Barbarash O. L. Antifibrotic effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(1):5580. doi:10.15829/1560-4071-2024-5580. EDN USRZZV

## Ключевые моменты

- Ранее проведенные исследования доказали, что фиброз миокарда управляем и обратим только при своевременном лечебном вмешательстве, что делает его раннее выявление и оценку решающими.
- Новые терапевтические стратегии ингибирования фиброза на уровне кардиоренального континуума позволят замедлить прогрессирование сердечной недостаточности различной этиологии и увеличить продолжительность жизни пациентов.

## Key messages

- Previous studies have proven that myocardial fibrosis is manageable and reversible only with timely therapeutic intervention, making its early detection and evaluation crucial.
- Novel therapeutic strategies for inhibiting fibrosis at cardiorenal continuum will slow the progression of heart failure and increase the life expectancy of patients.

Сердечная недостаточность (СН) представляет собой серьезную проблему общественного здравоохранения с растущей распространенностью среди стареющего населения, с многофакторной патофизиологией, включающей воспаление, окислительный стресс, эндотелиальную дисфункцию и фиброз [1]. В настоящий момент развитие и прогрессирование СН рассматривается с позиции фибрирования миокарда [2]. Миокардиальный фиброз является предиктором серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смерти, однако до сих пор отсутствуют таргетные методы лечения, способные остановить и/или обратить его прогрессирование [3].

На основании современных руководств (рекомендаций Российского и Европейского кардиологических обществ по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2021г, а также рекомендаций Минздрава России от 2020г по лечению больных с хронической сердечной недостаточностью), существует перечень групп лекарственных препаратов, которые подтвердили эффективность по влиянию на выживаемость больных СН и имеют высокий класс рекомендаций (I) и уровень доказательности (A, B): ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или блокаторы ангиотензиновых рецепторов, ингибиторы неприлизина, бета-адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (sodium/glucose cotransporter 2 (SGLT2)). Из последней группы дапаглифлозин и эмпаглифлозин рекомендованы в качестве препаратов базисной терапии для пациентов с СН со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) (IA).

Активно обсуждается концепция общих путей развития фиброза тканей, что требует дальнейшего изучения и поиска потенциальных терапевтических мишеней с определением методов управления фиброзом как системным процессом. Согласно

"Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом" 2021г при нарушениях углеводного обмена рекомендованы следующие ингибиторы SGLT2: дапаглифлозин, эмпаглифлозин, эртуглифлозин, ипраглифлозин и канаглифлозин. Использование ингибиторов SGLT2, первоначально предназначенных для лечения сахарного диабета (СД) 2 типа, произвело революцию в лечении СН. Помимо их роли в качестве противодиабетических средств, после их использования в клинических испытаниях было отмечено снижение числа госпитализаций по поводу СН, независимо от статуса СД и степени систолической дисфункции [4]. С момента их внедрения в клиническую практику гипотезы о механизмах действия ингибиторов SGLT2 изменились: от простых глюкозурических препаратов с последующим снижением уровня глюкозы, усилением эритропоза и стимуляцией кетогенеза до препаратов с выраженным плейотропным эффектом (восстановление аутофагии, которое, согласно последним гипотезам, может иметь значение для регрессии СН, регуляции воспалительных, окислительных и фиброзных путей вместе с улучшением эндотелиальной функции и уменьшением объема эпикардиальной жировой ткани) [1]. Это обеспечивает их последующий кардиопротекторный эффект, что обосновывает значительное снижение частоты сердечно-сосудистых событий, особенно, в группах повышенного риска [5].

Все больше данных появляется о самостоятельном антифибротическом эффекте ингибиторов SGLT2 у больных с СН разных фенотипов. В связи с этим потенциальный механизм действия ингибиторов SGLT2 как антифибротического препарата с прямым органопротективным эффектом позволяет рассматривать эту группу лекарственных средств в качестве наиболее перспективного терапевтического агента [6].

## Методология поиска литературы

Поиск литературных источников осуществлялся в литературных базах ClinicalTrials, PubMed,

eLIBRARY на русском и английском языках за период 2010–2023гг. Поисковые запросы включали в себя слова: "myocardial fibrosis" ("фиброз миокарда"), "inhibitors SGLT2" ("ингибиторы SGLT2"), "heart failure" ("сердечная недостаточность"). Всего было проанализировано 300 источников литературы. Поиск включал систематические обзоры, опубликованные и неопубликованные рандомизированные контролируемые исследования и репрезентативные контролируемые наблюдательные исследования, в которых сообщалось о скорректированных оценках эффекта. В окончательный анализ публикаций не включались постерные доклады, диссертации и симпозиумы.

## Результаты

### Фиброз миокарда

Метаанализ 1605 клинических исследований (Clinicaltrials.gov), посвященных поиску маркеров, ассоциированных с фиброгенезом на уровне кардиоренального континуума, показал, что только 12,5% посвящены поиску биомаркеров фиброгенеза миокарда [7]. Вместе с тем большинство заболеваний сердца ассоциированы с его патологическим ремоделированием, которое характеризуется чрезмерным отложением белков экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) сердечными фибробластами, что снижает сократительную способность миокарда и ускоряет прогрессивное течение СН [8].

Фиброгенез — системный патологический процесс, прогрессирование которого приводит к мультиорганному поражению от молекулярных нарушений до органной дисфункции с ухудшением качества и прогноза жизни. Основопологающим в патогенезе органной дисфункции является процесс гибели структурных составляющих органа с последующим замещением фиброзной тканью [9]. В фиброгенезе участвуют как врожденные, так и адаптивные механизмы иммунной системы [10]. Кроме того, фиброз рассматривается как независимый предиктор неблагоприятного течения болезни [11]. Фиброзирование миокарда характеризуется преобладанием синтеза коллагена I и III типа над его деградацией, что приводит к накоплению рубцовой ткани [12]. Ранее доказано, что фиброз миокарда увеличивает жесткость миокарда ЛЖ, нарушает систолическую и диастолическую функции миокарда, атриовентрикулярное проведение, способствует развитию нарушений ритма сердца [13].

Фиброгенез можно разделить на 3 фазы: иницирующую, эффективную и амплификационную. В эффективной фазе профибротические факторы роста и цитокины связываются со своими рецепторами, а затем запускают активацию сигнального пути и факторов транскрипции, включая Smad, митоген-активируемые протеинкиназы, протеинкиназу В

и ядерный фактор "Каппа". Эти патологические активации приводят к трансформации фибробластов в миофибробласты с экспрессией высокосократительного белка  $\alpha$ -SMA и образованием матриксных металлопротеиназ, тканевых ингибиторов металлопротеиназ для регуляции гомеостаза внеклеточного матрикса. В норме сердечные фибробласты поддерживают гомеостаз ЭЦМ, который обеспечивает структурную основу для кардиомиоцитов, распределяет механические силы по миокарду и проводит электрический потенциал [14]. Однако по сравнению с другими органами сердце обладает малым регенеративным потенциалом, в связи с этим процессы репарации сердечной ткани при ишемическом повреждении заключаются в распаде и поглощении подвергшихся некрозу кардиомиоцитов, после чего следует образование патологической фиброзной ткани сердечными фибробластами для сохранения структуры и предотвращения разрыва миокарда [15]. Миофибробласты играют главную роль в синтезе и секреции внеклеточного матрикса при развитии и прогрессировании фиброза миокарда. В ранее проведенных исследованиях определен ряд профибротических факторов: трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), ангиотензин II, фактор роста соединительной ткани, эндотелин-1, фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкин (ИЛ)-6 и ИЛ-1 $\beta$ , которые стимулируют пролиферацию и синтез белков ЭЦМ посредством аутокринной и паракринной регуляции [16].

### Ингибиторы SGLT2 — препараты антифибротического действия

Впервые в 2015г появились данные о том, что противодиабетическая терапия может снижать сердечно-сосудистую смертность и прогрессирование СН [17]. Разнообразие эффектов ингибиторов SGLT2 активно изучалось в рамках клинических исследований и подтверждено такими протоколами, как EMPAREG-OUTCOME, DAPA-HF, DELIVER, EMPEROR-REDUCED, EMPEROR-PRESERVED, свидетельствующими о положительных клинических и прогностических эффектах у пациентов с различными фенотипами СН по всему спектру фракций ФВ ЛЖ независимо от статуса углеводного обмена. Такой универсальный эффект по сдерживанию темпов прогрессирования СН и увеличению продолжительности жизни пациентов, возможно, опосредован антифибротическим действием ингибиторов SGLT2. В последнее время все чаще высказываются предположения о потенциальном антифибротическом действии ингибиторов SGLT2, что важно для лечения пациентов с СН различного генеза [18]. Поскольку воспаление и окислительный стресс стимулируют фиброз миокарда, ингибиторы SGLT2 могут благоприятно влиять на этот процесс, составляющий основу структурного ремоделирования миокарда у пациентов с СН.

В течение последнего десятилетия ученые всего мира активно изучают механизмы кардиопротективных и антифибротических свойств ингибиторов SGLT2 в клинических и экспериментальных исследованиях на животных моделях, причем российские исследования представлены в ограниченном объеме. Tian J, et al. (2021) в своем исследовании оценили влияние дапаглифлозина на фиброз миокарда в эксперименте на мышях с СД 2 типа. Установлено, что дапаглифлозин подавлял процесс фиброобразования миокарда путем ослабления эпителиально-мезенхимального перехода и активации фибробластов через AMPK $\alpha$ -опосредованное ингибирование передачи сигналов TGF- $\beta$ /Smad [19]. Аналогичный механизм антифибротического действия дапаглифлозина был представлен в исследовании Zhang Y, et al. (2021) [20]. Корейское исследование 2022г продемонстрировало, что прием дапаглифлозина уменьшал диастолическую дисфункцию ЛЖ, фиброз миокарда у кроликов с СД 2 типа [21]. В группе, получавшей дапаглифлозин, наблюдалось снижение уровня миокардиальных белков: глюкокортикоид-регулируемой киназы 1, белков эпителиального натриевого канала по сравнению с контрольной группой СД 2 типа ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,01$ , соответственно). Кроме того, в группе лечения дапаглифлозином наблюдалось снижение уровня фибронектина и TGF- $\beta$ 1 по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$ , соответственно) [21].

В американском исследовании 2017г изучалось влияние дапаглифлозина на сократительную функцию и фиброз миокарда у мышей с СД 2 типа. По результатам исследования было установлено, что прием дапаглифлозина статистически достоверно улучшал ФВ ЛЖ до  $68 \pm 1\%$  у мышей с СД ( $p < 0,001$ ). Путем ингибирования инфламмосомы NLRP3 дапаглифлозин ослаблял воспалительные реакции, а в последующем фиброобразование миокарда [22]. Установлено, что инфламмосомы — внутриклеточные комплексы, состоящие из нескольких белков, отвечают за активацию воспалительного ответа и участвуют в фиброгенезе различных органов, в т.ч. миокарда [23]. Инфламмосома NLRP3 является наиболее изученной. Lee T-M, et al. (2017) изучали влияние дапаглифлозина на фиброз миокарда посредством регуляции фенотипа макрофагов через сигнальный белок STAT3. Результаты этого экспериментального исследования на крысах в постинфарктном периоде показали, что длительный прием дапаглифлозина в течение 4 нед. активировал STAT3 сигнальный путь, что усиливало активацию макрофагов M2 и приводило к уменьшению инфильтрации фибробластов и накоплению коллагена в миокарде [24]. Таким образом, представленные результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что антифибротические и кардиопротективные свойства дапаглифлозина

реализуются через ингибирование инфламмосомы NLRP3, сигнального пути TGF- $\beta$ 1/Smad и активацию сигнального пути STAT3.

Антифибротическое действие эмпаглифлозина также реализуется посредством активации разных механизмов. Установлено, что ингибирование инфламмосомы NLRP3 кальций-зависимым образом наблюдалось у грызунов без СД с низкой ФВ ЛЖ при приеме эмпаглифлозина [25]. В исследовании Lee T-M, et al. (2019) в условиях искусственно созданной модели СН на фоне гипертонической болезни (ГБ) эмпаглифлозин достоверно уменьшал миокардиальный фиброз. При 12-нед. лечении эмпаглифлозином гистологически миокардиальный фиброз регрессировал в миокарде ЛЖ (на 25,2% ниже в группе приема эмпаглифлозина в сравнении с контрольной группой без лечения,  $p = 0,0003$ ) и в левом предсердии (на 23,3% в сравнении с контрольной группой без лечения,  $p = 0,0003$ ) [26]. Эмпаглифлозин уменьшал клеточную экспрессию ФНО- $\alpha$  в ЛЖ при ГБ ( $p = 0,0316$ ) по сравнению с крысами без ГБ, однако влияние на предсердный ФНО- $\alpha$  было статистически незначимо ( $p = 0,0681$ ). Кроме того, было установлено, что лечение эмпаглифлозином ослабляет активацию генов *NPPA* и *NPPB*, кодирующих натрийуретические пептиды в ткани желудочков (в  $14,54 \pm 0,85$  раза,  $p < 0,0001$  для *NPPA* и в  $372,4 \pm 190,4$  раза,  $p = 0,0012$  для *NPPB*) и в предсердиях (*NPPA* в  $1,44 \pm 0,55$  раза,  $p = 0,0395$ ). Инактивация гена *NPPB* в предсердиях была статистически незначимой ( $p = 0,2759$ ) [26].

Механизм действия эмпаглифлозина у пациентов без СД и низкой ФВ ЛЖ был проанализирован в плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании на базе данных пациентов клинического исследования EMPA-TROPISM [ATRU-4]. Фиброз миокарда оценивался по Т-картированию (измерялся внеклеточный объем миокарда). На фоне приема эмпаглифлозина статистически значимо наблюдалось уменьшение внеклеточного объема (-1,25% (95% доверительный интервал (ДИ): от -1,81 до -0,69) по сравнению с плацебо (0,24% (95% ДИ: от -0,33 до 0,8),  $p < 0,01$ ), объема матрикса (-7,24 мл (95% ДИ: от -11,59 до -2,91) по сравнению с плацебо (+0,70 мл (95% ДИ: от -0,89 до 2,29);  $p < 0,001$ ) и объема кардиомиоцита (-11,08 мл (95% ДИ: от -19,62 до -2,55) vs 0,80 мл (95% ДИ: от -1,96 до 3,55);  $p < 0,05$ ) для плацебо [27]. Представляет интерес исследование Kang S, et al. (2020), в котором изучалось прямое влияние эмпаглифлозина на фибробласты миокарда человека, выделенные из культуры предсердий человека во время открытой кардиохирургической операции. Эмпаглифлозин подавлял индуцированную TGF- $\beta$  активность фибробластов и ослаблял ремоделирование внеклеточного матрикса. Кроме этого, эмпаглифлозин подавлял экспрессию профибротических маркеров, таких как коллаген I типа

( $p=0,04$ ),  $\alpha$ -SMA ( $p=0,002$ ), фактор роста соединительной ткани ( $p=0,01$ ) и матриксной металлопротеиназы-2 ( $p=0,03$ ) [28]. Kouani CN, et al. (2020) доказали кардиопротективное действие эмпаглифлозина в виде активации цАМФ-зависимой протеинкиназы (АМРК). В этом исследовании использовали липополисахарид для индукции воспаления *in vitro* и *in vivo*. Активация АМРК, опосредованная эмпаглифлозином, предотвращала истощение аденозинтрифосфата/аденозиндифосфата (АТФ/АДФ). Под действием эмпаглифлозина в кардиомиоцитах и макрофагах уменьшалась индуцированная липополисахаридом экспрессия ФНО- $\alpha$  и синтазы оксида азота [29].

Антифибротическое и кардиопротективное действие канаглифлозина было изучено в экспериментальном американском исследовании 2020г также на модели миокарда грызунов в условиях воздействия изопrenalина. Введение изопrenalина как искусственно созданная ситуация гиперактивации симпатической нервной системы у людей индуцировало проокислительные изменения миокарда путем выработки активных форм кислорода (АФК) и азота. Напротив, прием канаглифлозина оказывал антиоксидантное, противовоспалительное, антипролиферативное и антифибротическое действие, связанное с активацией АМРК, эндотелиальной синтазы оксида азота, гемоксигеназы-1, фактора-2, связанного с эритроидным ядерным фактором, и ингибированием TGF- $\beta$ , изоформы 4 НАДФН-оксидазы, каспазы-3. При гистологическом анализе под действием канаглифлозина наблюдалось снижение отложения коллагена в миокарде, уменьшение размеров обоих желудочков, индуцированное изопrenalином [30].

Важнейшая роль при инициации фиброза миокарда отводится окислительному стрессу. Накопление продуктов окисления приводит к активации иммунной системы и переходу клеток в провоспалительное и профибротическое состояние. АФК продуцируют профибротические факторы, такие как TGF- $\beta$ , и активирует эпителиально-мезенхимальный переходный процесс дифференцировки сердечных фибробластов во внеклеточный матрикс, продуцирующий миофибробласты. Кроме этого, АФК вызывают дегенерацию липидов, белков и нуклеиновых кислот, усугубляют воспалительную реакцию сердца и апоптоз кардиомиоцитов [31].

Доказано, что ингибиторы SGLT2 ингибируют окислительный стресс миокарда посредством влияния на гомеостаз натрия кардиомиоцитов. В условиях СН концентрация натрия в цитозоле кардиомиоцитов значительно повышена вследствие дисбаланса между притоком и оттоком ионов. Цитозольная концентрация кальция также повышена из-за увеличения оттока кальция из митохондрий через митохондриальный натрий/кальциевый обмен. Снижение внутримитохондриальной концентрации кальция по-

давляет кальций-зависимую активацию дегидрогеназ в цикле трикарбоновых кислот, увеличивая продукцию восстанавливающих эквивалентов. В результате снижается восстановленный никотинамидадениндинуклеотид (НАДН) с меньшим производством АТФ, а снижение НАДФН-оксидазы ведет к нарушению митохондриальной антиоксидантной клеточной защиты. Таким образом, повышение концентрации натрия в цитозоле кардиомиоцитов усиливает окислительный стресс в миокарде. Кроме того, увеличение концентрации натрия в цитозоле вызывает выброс митохондриальных АФК, что приводит к дальнейшему ухудшению внутриклеточной перегрузки натрия. Нарушение регуляции гомеостаза натрия и кальция, характерное для СН, способствует систолической, диастолической и митохондриальной дисфункции, повышенному риску развития аритмий и в целом ремоделированию сердца и фиброзу [32, 33]. Baartscheer A, et al. (2003) продемонстрировали в экспериментальном исследовании прямое ингибирующее действие эмпаглифлозина на натрий/кальциевый обмен, уменьшая концентрацию натрия и кальция в цитоплазме кардиомиоцитов и увеличивая концентрацию митохондриального кальция [34]. Аналогичные результаты были получены в исследованиях *in vitro* [35, 36]. В экспериментальном исследовании на крысах с СД 1 типа, индуцированным стрептозотоцином, эмпаглифлозин снижал АФК в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы [37]. В китайском исследовании 2019г оценивалась эффективность эмпаглифлозина в подавлении окислительного стресса и предотвращении фиброза миокарда на модели мышей с СД 2 типа. По результатам гистологического анализа у всех мышей с СД наблюдался фиброз миокарда. На фоне лечения эмпаглифлозином в течение 8 нед. наблюдалось снижение экспрессии TGF- $\beta$  на 72,3% ( $p<0,05$ ) и соотношение белков p-Smad2/Smad2 и p-Smad3/Smad3 у мышей с СД ( $p<0,05$ ). Иммуногистохимический анализ уровней экспрессии белков коллагена I и коллагена III выявил значительные различия между группами сравнения ( $p<0,05$ ). Доля коллагена I и коллагена III резко уменьшилась в группе СД на фоне приема эмпаглифлозина (с  $28,5\% \pm 5,4\%$  до  $18,4\% \pm 2,4\%$ ) по сравнению с группой СД (с  $65,4\% \pm 8,7\%$  до  $50,3\% \pm 7,9\%$ ) ( $p<0,05$ ). Эти результаты свидетельствуют о том, что эмпаглифлозин может эффективно подавлять миокардиальный фиброз у мышей с СД [18].

В английском исследовании 2021г были представлены данные влияния канаглифлозина на окислительно-восстановительное состояние миокарда человека на примере биопсийных материалов пациентов, взятых во время оперативного вмешательства на сердце [38]. Установлено, что канаглифлозин ингибировал ряд провоспалительных цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-3, ФНО- $\alpha$ , причем сигнальный путь ядерного

фактора "Каппа-бета" был главной мишенью для канаглифлозина [38].

Метаанализ 15 рандомизированных и 8 наблюдательных клинических исследований показал, что при приеме ингибиторов SGLT2 наблюдается снижение маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ , маркеров окислительного стресса (8-изо-простагландин F $2\alpha$  и 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина), а также увеличение кардио-защитного адипонектина, полученного из жировой ткани [39]. В экспериментальных исследованиях на мышцах с СД 2 типа [40] и СД 1 типа [41] было установлено, что ипраглифлозин снижает уровень ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , С-реактивного белка и моноцитарного хемотаксического белка-1. В ретроспективном исследовании Garvey WT, et al. (2018) оценили изменения концентрации лептина, адипонектина, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  в сыворотке у пациентов с СД 2 типа, получавших метформин и канаглифлозин. На 52-й нед. исследования у пациентов, получавших канаглифлозин, статистически значимо снизился медианный уровень лептина в сыворотке на 25% (95% ДИ: -34%, -15%), увеличился медианный уровень адипонектина в сыворотке на 17% (95% ДИ: 11%, 23%), снизился медианный уровень ИЛ-6 в сыворотке на 22% (95% ДИ: -34%, -10%) и увеличился медианный уровень ФНО- $\alpha$  в сыворотке на 7% (95% ДИ: 1%, 12%) в сравнении с приемом метформина [42]. В исследовании Vonnet и Scheep (2018) было установлено, что ингибиторы SGLT2 снижают концентрацию ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6, при этом из этой группы препаратов эмпаглифлозин более эффективно действует на уровень провоспалительных цитокинов, чем канаглифлозин [43].

Имеются данные, что противовоспалительные свойства ингибиторов SGLT2 реализуются также через повышение уровня циркулирующих кетонных тел, которые, в свою очередь, снижают секрецию ИЛ-1 $\beta$  иммунными клетками [44]. В пилотном исследовании среди пациентов с СД 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями эмпаглифлозин значительно подавлял активацию инфлам-масы NLRP3 и последующую секрецию ИЛ-1 $\beta$  в макрофагах человека за счет повышения уровня  $\beta$ -гидроксибутирата и снижения уровня инсулина в сыворотке пациентов независимо от гликемиче-

ского контроля. В экспериментах *ex vivo* с макрофагами также было подтверждено ингибирующее действие высокого уровня  $\beta$ -гидроксибутирата и низкого уровня инсулина на активацию воспалительных процессов инфлам-масы NLRP3 [45]. В настоящее время механизмы противовоспалительной и антиоксидантной активности ингибиторов SGLT2 ограничено представлены в исследованиях и требуют дальнейшего изучения.

### Заключение

Ранее проведенные исследования доказали, что фиброз миокарда управляем и обратим только при своевременном лечебном вмешательстве, что делает его раннее выявление и оценку решающими. Несмотря на критическую важность изучения фиброза при сердечно-сосудистых заболеваниях, ограниченное понимание этой патологии препятствует разработке потенциальных методов лечения, нацеленных на патогенетические звенья фиброгенеза.

Ингибиторы SGLT2 — относительно новый класс лекарственных препаратов для коррекции нарушений углеводного обмена. Однако плеiotропный эффект этой группы препаратов даёт возможность включить их в базисную терапию для лечения пациентов с СН. Доказанные механизмы антифибротического действия ингибиторов SGLT2 в большинстве случаев представлены только в экспериментальных исследованиях. Эта ситуация обуславливает необходимость дальнейшего изучения ингибиторов SGLT2 в клинических исследованиях с целью выявления и коррекции патогенетических механизмов фибро-зирования миокарда, а также других органов. Таким образом, изучение эффектов ингибиторов SGLT2 для управления фиброгенезом является одним из перспективных направлений как фундаментальной, так и клинической медицины.

Новые терапевтические стратегии ингибирования фиброза на уровне кардио-ренального континуума позволяют замедлить прогрессирование СН различной этиологии и увеличить продолжительность жизни пациентов.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

- Theofilis P, Sagris M, Oikonomou E, et al. Pleiotropic effects of SGLT2 inhibitors and heart failure outcomes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;188:109927. doi:10.1016/j.diabres.2022.109927.
- Xu GR, Zhang C, Yang HX, et al. Modified citrus pectin ameliorates myocardial fibrosis and inflammation via suppressing galectin-3 and TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Biomed Pharmacother.* 2020;126:110071. doi:10.1016/j.biopha.2020.110071.
- Webber M, Jackson ST, Moon JC, et al. Myocardial Fibrosis in Heart Failure: Anti-Fibrotic Therapies and the Role of Cardiovascular Magnetic Resonance in Drug Trials. *Cardiol Ther.* 2020;9(2):363-76. doi:10.1007/s40119-020-00199-y.
- Moady G, Tuvia BG, Shaul A. Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Heart Failure-Current Evidence in Special Populations. *Life (Basel).* 2023;13(6):1256. doi:10.3390/life13061256.
- Palmiero G, Cesaro A, Vetrano E, et al. Impact of SGLT2 Inhibitors on Heart Failure: From Pathophysiology to Clinical Effects. *Int J Mol Sci.* 2021;22(11):5863. doi:10.3390/ijms22115863.
- Benham JL, Booth JE, Sigal RJ, et al. Systematic review and meta-analysis: SGLT2 inhibitors, blood pressure and cardiovascular outcomes. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2021;33:100725. doi:10.1016/j.ijcha.2021.100725.

7. Marshall RP, Simpson JK, Lukey PT. Strategies for biomarker discovery in fibrotic disease. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1832(7):1079-87. doi:10.1016/j.bbadis.2013.01.018.
8. Ali O, Hajduczyk AG, Boehmer JP. Remote Physiologic Monitoring for Heart Failure. *Curr Cardiol Rep*. 2020;22(8):68. doi:10.1007/s11886-020-01309-x.
9. Jumperman M, Kinnunen SM, Välimäki MJ, et al. Synthesis, Identification, and Structure-Activity Relationship Analysis of GATA4 and NKX2-5 Protein-Protein Interaction Modulators. *J Med Chem*. 2019;62(17):8284-310. doi:10.1021/acs.jmedchem.9b01086.
10. Migneault F, Hébert MJ. Autophagy, tissue repair, and fibrosis: a delicate balance. *Matrix Biol*. 2021;100-1:182-96. doi:10.1016/j.matbio.2021.01.003.
11. Ung CY, Onoufriadi A, Parsons M, et al. Metabolic perturbations in fibrosis disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2021;139:106073. doi:10.1016/j.biocel.2021.106073.
12. Karetnikova VN, Kashtalal VV, Kosareva SN, et al. Myocardial fibrosis: current aspects of the problem. *Therapeutic archive*. 2017;89(1):88-93. (In Russ.) Каретникова В.Н., Кашталал В.В., Косарева С.Н. и др. Фиброз миокарда: современные аспекты проблемы. *Терапевтический архив*. 2017;89(1):88-93. doi:10.17116/terarkh201789188-93.
13. Ma ZG, Yuan YP, Wu HM, et al. Cardiac fibrosis: new insights into the pathogenesis. *Int J Biol Sci*. 2018;14(12):1645-57. doi:10.7150/ijbs.28103.
14. Kohl P, Camelliti P. Fibroblast-myocyte connections in the heart. *Heart Rhythm*. 2012;9(3):461-4. doi:10.1016/j.hrthm.2011.10.002.
15. Talman V, Ruskoaho H. Cardiac fibrosis in myocardial infarction-from repair and remodeling to regeneration. *Cell Tissue Res*. 2016;365(3):563-81. doi:10.1007/s00441-016-2431-9.
16. Kong P, Christia P, Frangogiannis NG. The pathogenesis of cardiac fibrosis. *Cell Mol Life Sci*. 2014;71(4):549-74. doi:10.1007/s00018-013-1349-6.
17. Fitchett D, Zinman B, Wanner Ch, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur Heart J*. 2016;37(19):1526-34. doi:10.1093/eurheartj/ehv728.
18. Li C, Zhang J, Xue M, et al. SGLT2 inhibition with empagliflozin attenuates myocardial oxidative stress and fibrosis in diabetic mice heart. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):15. doi:10.1186/s12933-019-0816-2.
19. Tian J, Zhang M, Suo M, et al. Dapagliflozin alleviates cardiac fibrosis through suppressing EndMT and fibroblast activation via AMPK $\alpha$ /TGF- $\beta$ /Smad signalling in type 2 diabetic rats. *J Cell Mol Med*. 2021;25(16):7642-59. doi:10.1111/jcmm.16601.
20. Zhang Y, Lin X, Chu Y, et al. Dapagliflozin: a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, attenuates angiotensin II-induced cardiac fibrotic remodeling by regulating TGF $\beta$ 1/Smad signaling. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):121. doi:10.1186/s12933-021-01312-8.
21. Lee S-G, Kim D, Lee J-J, et al. Dapagliflozin attenuates diabetes-induced diastolic dysfunction and cardiac fibrosis by regulating SGK1 signaling. *BMC Med*. 2022;20(1):309. doi:10.1186/s12916-022-02485-z.
22. Ye Y, Bajaj M, Yang H-C, et al. 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. *Cardiovasc. Drugs Ther*. 2017;31(2):119-32. doi:10.1007/s10557-017-6725-2.
23. Kelley N, Jeltema D, Duan Y, et al. The NLRP3 Inflammasome: An Overview of Mechanisms of Activation and Regulation. *Int J Mol Sci*. 2019;20(13):3328. doi:10.3390/ijms20133328.
24. Lee T-M, Chang N-C, Lin S-Z. Dapagliflozin, a selective SGLT2 Inhibitor, attenuated cardiac fibrosis by regulating the macrophage polarization via STAT3 signaling in infarcted rat hearts. *Free Radic. Biol. Med*. 2017;104:298-310. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.035.
25. Byrne NJ, Matsumura N, Maayah ZH, et al. Empagliflozin Blunts Worsening Cardiac Dysfunction Associated With Reduced NLRP3 (Nucleotide-Binding Domain-Like Receptor Protein 3) Inflammasome Activation in Heart Failure. *Circ Heart Fail*. 2020;13(1):e006277. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006277.
26. Lee HC, Shiou YL, Jhuo SJ, et al. The sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor empagliflozin attenuates cardiac fibrosis and improves ventricular hemodynamics in hypertensive heart failure rats. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):45. doi:10.1186/s12933-019-0849-6.
27. Requena-Ibáñez JA, Santos-Gallego CG, Rodriguez-Cordero A, et al. Mechanistic Insights of Empagliflozin in Nondiabetic Patients With HF $\uparrow$ EF: From the EMPA-TROPISM Study. *JACC Heart Fail*. 2021;9(8):578-89. doi:10.1016/j.jchf.2021.04.014.
28. Kang S, Verma S, Hassanabad AF, et al. Direct effects of Empagliflozin on extracellular matrix remodeling in human cardiac fibroblasts: Novel translational clues to explain EMPA-REG Outcome results. *Can. J. Cardiol*. 2020;36(4):543-53. doi:10.1016/j.cjca.2019.08.033.
29. Koyani CN, Plastira I, Sourji H, et al. Empagliflozin protects heart from inflammation and energy depletion via AMPK activation. *Pharmacol. Res*. 2020;158:104870. doi:10.1016/j.phrs.2020.104870.
30. Hasan R, Lasker S, Hasan A, et al. Canagliflozin attenuates isoprenaline-induced cardiac oxidative stress by stimulating multiple antioxidant and anti-inflammatory signaling pathways. *Sci. Rep*. 2020;10(1):14459. doi:10.1038/s41598-020-71449-1.
31. Jiang F, Liu G-S, Dusting GJ, et al. NADPH oxidase-dependent redox signaling in TGF-beta-mediated fibrotic responses. *Redox Biol*. 2014;2:267-72. doi:10.1016/j.redox.2014.01.012.
32. Pabel S, Hamdani N, Luedde M, et al. SGLT2 Inhibitors and Their Mode of Action in Heart Failure — Has the Mystery Been Unravelled? *Curr Heart Fail Rep*. 2021;18(5):315-28. doi:10.1007/s11897-021-00529-8.
33. Sabirov IS, Murkamilov IT, Fomin VV. Potential mechanisms underlying cardiovascular protection by sodium glucose cotransporter 2 inhibitors (empagliflozin). *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2021;10(3):79-89. (In Russ.) Сабиров И.С., Муркмилов И.Т., Фомин В.В. Кардиопротективный потенциал ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера (фокус на Эмпаглифлозин). *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2021;10(3):79-89. doi:10.17802/2306-1278-2021-10-3-79-89.
34. Baartscheer A, Schumacher CA, Van Borren MMGJ, et al. Increased Na $^{+}$ /H $^{+}$ -exchange activity is the cause of increased [Na $^{+}$ ] $_{i}$  and underlies disturbed calcium handling in the rabbit pressure and volume overload heart failure model. *Cardiovasc. Res*. 2003;57(4):1015-24. doi:10.1016/S0008-6363(02)00809-x.
35. Uthman L, Baartscheer A, Bleijlevens B, et al. Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: Inhibition of Na $^{+}$ /H $^{+}$  exchanger, lowering of cytosolic Na $^{+}$  and vasodilation. *Diabetologia*. 2018;61(3):722-6. doi:10.1007/s00125-017-4509-7.
36. Trum M, Riechel J, Lebek S, et al. Empagliflozin inhibits Na $^{+}$ /H $^{+}$  exchanger activity in human atrial cardiomyocytes. *ESC Heart Fail*. 2020;7(6):4429-37. doi:10.1002/ehf2.13024.
37. Cheng ST, Chen L, Li SY, et al. The Effects of Empagliflozin, an SGLT2 Inhibitor, on Pancreatic beta-Cell Mass and Glucose Homeostasis in Type 1 Diabetes. *PLoS ONE*. 2016;11(1):e0147391. doi:10.1371/journal.pone.0147391.
38. Kondo H, Akoumianakis I, Badi I, et al. Effects of canagliflozin on human myocardial redox signalling: clinical implications. *Eur Heart J*. 2021;42(48):4947-60. doi:10.1093/eurheartj/ehab420.
39. Bray JJ, Foster-Davies H, Stephens JW. A systematic review examining the effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2is) on biomarkers of inflammation and oxidative stress. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;168:108368. doi:10.1016/j.diabres.2020.108368.
40. Tahara A, Kurosaki E, Yokono M, et al. Effects of SGLT2 selective inhibitor ipragliflozin on hyperglycemia, hyperlipidemia, hepatic steatosis, oxidative stress, inflammation, and obesity in type 2 diabetic mice. *Eur. J. Pharmacol*. 2013;715(1-3):246-55. doi:10.1016/j.ejphar.2013.05.014.
41. 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):975-87. doi:10.1111/jphp.12223.
42. Garvey WT, Gaal LV, Leiter LA, et al. Effects of canagliflozin versus glimepiride on adipokines and inflammatory biomarkers in type 2 diabetes. *Metabolism*. 2018;85:32-7. doi:10.1016/j.metabol.2018.02.002.
43. Bonnet F, Scheen AJ. Effects of SGLT2 inhibitors on systemic and tissue low-grade inflammation: the potential contribution to diabetes complications and cardiovascular disease. *Diabetes Metab*. 2018;44(6):457-64. doi:10.1016/j.diabet.2018.09.005.
44. Prattichizzo F, Nigris VD, Micheloni S, et al. Increases in circulating levels of ketone bodies and cardiovascular protection with SGLT2 inhibitors: Is low-grade inflammation the neglected component? *Diabetes Obes. Metab*. 2018;20(11):2515-22. doi:10.1111/dom.13488.
45. Kim SR, Lee S-G, Kim SH, et al. SGLT2 inhibition modulates NLRP3 inflammasome activity via ketones and insulin in diabetes with cardiovascular disease. *Nat. Commun*. 2020;11(1):2127. doi:10.1038/s41467-020-15983-6.