## ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ
## PHARMACOLOGY

CC BY

**DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-1-0-4** **УДК 615.254:616-005.4**

# Влияние ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера второго типа на динамику функциональных и структурных нарушений при моделировании постконтрастного острого повреждения почек

**В.Ю. Полтев[1], Д.А. Костина[1], Н.И. Нестерова[2], И.Н. Иежица[3]**

[1] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Российская Федерация
[2] Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Белгородское бюро судебно-медицинской экспертизы», ул. Волчанская, д. 159, г. Белгород, 308017, Российская Федерация
[3] Международный медицинский университет
126, ул. Джалан Джалил Перкаса, д. 19, Букит Джалил, Куала-Лумпур, 57000, Малайзия
*Автор для переписки: В.Ю. Полтев (poltev_vu@mail.ru)*

**Резюме**

**Актуальность:** Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера второго типа за последние несколько лет существенно изменили стратегии нефропротекции у различных категорий пациентов. Однако данные об их влиянии на течение постконтрастного повреждения почек, отсутствуют. **Цель исследования:** Изучить влияние ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера второго типа на динамику морфофункциональных показателей при моделировании постконтрастного острого повреждения почек. **Материалы и методы:** Эксперимент выполнен на 50 крысах-самцах линии Wistar. Моделирование постконтрастного острого повреждения почек осуществлялось путем последовательного введения ингибитора циклооксигеназы, блокатора синтаз оксида азота и йогексола. Введение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера осуществляли до моделирования постконтрастного острого повреждения почек: дапаглифлозин в дозе 1 мг/кг, канаглифлозин – 25,7 мг/кг, эмпаглифлозин –2 мг/кг, с учетом их фармакокинетики. Ренопротективные эффекты оценивали через 48 часов по совокупности функциональных (скорость клубочковой фильтрации и сывороточная концентрация креатинина) и структурных (описательная морфология и балльная оценка тяжести нарушений) изменений в почках. **Результаты:** Предварительное введение дапаглифлозина, канаглифлозина и эмпаглифлозина на фоне постконтрастного острого повреждения почек приводило к статисти-

чески достоверному изменению следующих показателей: сывороточной концентрации креатинина и скорости клубочковой фильтрации. Улучшение патоморфологической картины в совокупности с уменьшением балльной оценки степени выраженности эпителиальных, клубочковых, интерстициальных и эндотелиальных повреждений, также подтверждали защитные эффекты ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера. **Заключение:** Результаты исследования демонстрируют высокий нефропротективный потенциал ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа: дапаглифлозина, канаглифлозина и эмпаглифлозина на модели постконтрастного острого повреждения почек при однократном предварительном введении.
**Ключевые слова:** острое повреждение почек; постконтрастное острое повреждение почек; ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера; дапаглифлозин; эмпаглифлозин; канаглифлозин; EGTI

**Для цитирования:** Полтев ВЮ, Костина ДА, Нестерова НИ, и др. Влияние ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера второго типа на динамику функциональных и структурных нарушений при моделировании постконтрастного острого повреждения почек. Научные результаты биомедицинских исследований. 2022;8(1):56-70. DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-1-0-4

# Effect of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors on the dynamics of functional and structural disorders in the simulation of post-contrast acute kidney injury

**Vladimir Yu. Poltev[1], Darya A. Kostina[1], Natalya I. Nesterova[2], Igor N. Iezhitsa[3]**

[1] Belgorod State National Research University,
85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia
[2] Belgorod Bureau of Forensic Medical Examination,
159 Volchanskaya St., Belgorod, 308017, Russia
[3] International Medical University,
126, 19 Jalan Jalil Perkasa St., Bukit Jalil, Kuala Lumpur, 57000, Malaysia
*Corresponding author: Vladimir Yu. Poltev (poltev_vu@mail.ru)*

**Abstract**

**Background:** Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors have significantly changed nephroprotection strategies in various categories of patients over the past few years. However, there is no data on their effect on the course of post-contrast kidney injury. **The aim of the study:** To study the effect of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors on the dynamics of morphological and functional parameters in the simulation of post-contrast acute kidney injury. **Materials and methods:** The experiment was carried out on 50 male Wistar rats. Post-contrast acute kidney injury simulation was carried out by sequential administration of a cyclooxygenase inhibitor, a blocker of nitric oxide synthases, and iohexol. The administration of sodium-glucose cotransporter inhibitors was carried out before modeling post-contrast acute kidney injury: dapagliflozin at a dose of 1 mg/kg, canagliflozin – 25.7 mg/kg, empagliflozin – 2 mg/kg, taking into account their pharmacokinetics. Renoprotective effects were assessed after 48 hours by the combination of functional (glomerular filtration rate and

serum creatinine concentration) and structural (descriptive morphology and scoring of impairment severity) changes in the kidneys. **Results:** Pretreatment with dapagliflozin, canagliflozin and empagliflozin against the background of postcontrast acute kidney injury led to statistically significant changes in the following parameters: serum creatinine concentration and glomerular filtration rate. Improvement in the pathological picture in combination with a decrease in the score for the epithelial, glomerular, interstitial and endothelial damage severity degree, also confirmed the protective effects of the sodium-glucose cotransporter inhibitors. **Conclusion:** The results of the study demonstrate a high renoprotective potential of type 2 sodium-glucose cotransporter inhibitors: dapagliflozin, canagliflozin, and empagliflozin in a model of post-contrast acute kidney injury with a single preliminary administration.
**Keywords:** acute kidney injury; post-contrast acute kidney injury; sodium-glucose cotransporter inhibitors; dapagliflozin; empagliflozin; canagliflozin; EGTI

**For citation:** Poltev VYu, Kostina DA, Nesterova NI, et al. Effect of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors on the dynamics of functional and structural disorders in the simulation of post-contrast acute kidney injury. Research Results in Biomedicine. 2022;8(1):56-70. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-1-0-4

**Введение.** Согласно рекомендациям KDIGO (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative – Инициатива по улучшению качества исходов заболеваний почек) острое повреждение почек (ОПП) определяется как: повышение сывороточной концентрации креатинина на ≥0,3 мг/дл (≥26,5 мкмоль/л) в течение 48 часов; или повышение сывороточной концентрации креатинина до ≥1,5 раз по сравнению с исходным уровнем (если это известно, или предполагается, что это произошло в течение предшествующих 7 дней); или объем мочи <0,5 мл/кг/час за 6 часов [1].

Исследования демонстрируют, что эпизод острого повреждения почек связан с высоким уровнем госпитальной летальности, достигающий 70-80% у пациентов с сепсисом [2, 3], что создает предпосылки для увеличения уровня затрат на лечение таких пациентов. Кроме того, даже один эпизод ОПП может формировать различные патогенетические звенья и сигнальные пути, способствующие развитию и прогрессированию хронической болезни почек, вплоть до терминальной стадии и стойкой диализной зависимости, а также увеличению долгосрочной летальности от сердечно-сосудистых заболеваний [3].

Неполное или дезадаптивное восстановление различных структурных элементов почек после эпизода острого повреждения почек может привести к активации процессов фиброза в почках, потере почечных клеток и клубочков, воспалению, а также к формированию патологических сигнальных путей, способствующих развитию и прогрессированию хронической болезни почек [4, 5].

Выделяют несколько патогенетических вариантов острого повреждения почек, наиболее частыми и клинически значимыми из которых являются: ишемия почек с последующей реперфузией, сепсис и действие нефротоксичных агентов, в том числе рентгенконтрастных средств [6]. Общими звеньями указанных повреждений можно назвать прямое повреждающее действие на клетки канальцев [5], эндотелиальную дисфункцию [7] и воспаление [8]. В связи с этим, фармакологические агенты, обладающие совокупностью эффектов, препятствующих развитию указанных патогенетических звеньев, могут быть успешно использованы с целью профилактики и терапии ОПП у различных категорий пациентов для уменьшения рисков развития осложнений, в том числе необратимого повреждения структурных элементов почки с развитием терминальной стадии хронической болезни почек.

Безусловно, важный вклад в изучение патогенеза тех или иных синдромов вносят экспериментальные исследования на жи-

вотных моделях. Комбинированное использование экспериментальных моделей для разработки механистических гипотез и проверки этих гипотез на людях продолжает оставаться успешной стратегией, способствующей прогрессу в медицине, в том числе в области изучения ОПП [9-13]. Подходы к моделированию постконтрастного острого повреждения почек у лабораторных животных существенно варьируются, однако, по нашему мнению, наиболее близкой к клинической практике является модель с последовательным введением неселективного ингибитора циклооксигеназы (индометациона или диклофенака), блокатора эндотелиальной синтазы оксида азота (N-нитро-L-аргинин метилового эфира) и йодсодержащего рентгенконтрастного средства [14, 15]. Таким образом, формируется комплекс нарушений, соответствующий классическим факторам риска развития постконтрастного повреждения почек у пациентов различного профиля.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера второго типа являются одним из новых классов лекарственных средств для лечения сахарного диабета. Данные крупных клинических исследований продемонстрировали не только их высокую эффективность по снижению уровня глюкозы в крови, но и многочисленные плейотропные эффекты [16].

Одним из таких эффектов стала их способность предупреждать и замедлять прогрессирование диабетической нефропатии [17, 18, 19], что создает преимущества над остальными классами лекарственных средств для лечения сахарного диабета из-за снижения рисков развития межлекарственных взаимодействий и улучшения исходов у данной категории пациентов. Однако, механизмы нефропротективных эффектов ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера второго типа, такие как: активация обратной тубуло-гломерулярной связи, натрийурез, снижение артериального давления и увеличение гематокрита [20] могут способствовать более тяжелому течению острого повреждения почек (являются патогенетическими звеньями его развития и факторами риска его развития). Эта гипотеза, а также первичные пострегистрационные данные продемонстрировали повышение риска острого повреждения почек на фоне применения ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа [21]. Однако, последующие клинические исследования, напротив, продемонстрировали снижение риска развития острого повреждения почек на фоне их приема [22].

**Цель исследования.** Изучение влияния ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера второго типа на структурные и функциональные изменения при постконтрастном остром повреждении почек, как одного из наиболее часто встречающихся патогенетических вариантов острого повреждения почек.

**Материалы и методы исследования.** Эксперимент выполнен на 50 половозрелых крысах-самцах линии Wistar весом 200-250 г. Эксперименты выполнялись в соотвествие с «European Convention for the Protection of Vertebral Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. CETS No. 123» (с правками CETS No. 170)

Животные были рандомизированы на следующие группы (n=10):

Группа 1. Интактные.

Группа 2. Моделирование постконтрастного острого повреждения почек.

Группа 3. Дапаглифлозин в дозе 1 мг/кг + моделирование постконтрастного острого повреждения почек.

Группа 4. Канаглифлозин в дозе 25,7 мг/кг + моделирование постконтрастного острого повреждения почек.

Группа 5. Эмпаглифлозин в дозе 2 мг/кг + моделирование постконтрастного острого повреждения почек.

*Животные и протокол эксперимента*

Моделирование постконтрастного острого повреждения почек производили путем последовательного введения диклофенака в дозе 10 мг/кг внутрибрюшинно, N-нитро-L-аргинин метилового эфира (*статистически достоверному росту сывороточного креатинина*) в дозе 10 мг/кг внутрибрюшинно и йогексола в дозе 3 г йода/кг. Через 48 часов производился отбор проб

крови и мочи, забор почек для последующих патоморфологических исследований.

*Фармакологические агенты*

Дапаглифлозин вводили в дозе 1 мг/кг за 120 минут до моделирования постконтрасного острого повреждения почек, канаглифлозин – в дозе 25,7 мг/кг за 90 минут до моделирования постконтрасного острого повреждения почек; эмпаглифлозин – в дозе 2 мг/кг за 90 минут. Указанные фармакологические агенты вводили внутрижелудочно. Используемые дозы рассчитаны с учетом межвидовых коэффициентов доз, режим введения основан на фармакокинетических свойствах агентов.

*Оценка функционального состояния почек*

Определение концентрации креатинина в сыворотке крови и моче выполнено с использованием автоматического биохимического анализатора AU480.

Скорость клубочковой фильтрации вычисляли следующим образом, основываясь на клиренсе эндогенного креатинина, по общепринятой формуле (мл/мин):

$$GFR = \frac{Cr(urea) \times V(urea)}{Cr(serum) \times t} \quad (*)$$

* – *Cr (urea)* – концентрация креатинина в моче (мкмоль/л); V (*urea*) – объем мочи (мл); Cr (*serum*) –концентрация сывороточного креатинина (мкмоль/л); t – время (мин).

*Описательная морфология*

Почки лабораторных животных фиксировали путем погружения в 10% раствор формалина. Затем производили гистологическую обработку тканей путем промывания под водой и парафиновой проводки. После этого изготавливали парафиновые срезы и окрашивали гематоксилином-эозином по общепринятой методике. Изображения были получены с помощью светового микроскопа «МИКМЕД-6» и проанализированы с помощью «MCview».

*Оценка тяжести структурных повреждений с использованием шкалы EGTI*

Для оценки степени тяжести структурных повреждений, во всех группах была произведена полуколичественная их оценка по шкале EGTI (Endothelial, Glomerular, Tubular, and Interstitial components – эндотелиальные, клубочковые, канальцевые и интерстициальные компоненты) (таблица 1) [23]:

*Таблица 1 (начало)*

**Шкала EGTI**

*Beginning of Table 1*

**EGTI scale**

| Тип ткани | Повреждение | Баллы |
|---|---|---|
| Эндотелиальная | Нет повреждений | 0 |
| | Набухание клеток эндотелия | 1 |
| | Нарушение целостности эндотелия | 2 |
| | Потеря эндотелия | 3 |
| Клубочек | Нет повреждений | 0 |
| | Утолщение капсулы Шумлянского-Боуэна | 1 |
| | Уменьшение почечного тельца | 2 |
| | Гломерулярный фиброз | 3 |
| Канальцевые | Нет повреждений | 0 |
| | Потеря щеточной каемки менее чем в 25% клеток канальцев. Целостность базальной мембраны. | 1 |
| | Потери щеточной каемки более чем в 25% клеток канальцев. Утолщение базальной мембраны. | 2 |
| | (+) воспаление, некроз до 60% клеток канальцев | 3 |
| | (+) некроз более 60% клеток канальцев | 4 |
| Интерстициальные | Нет повреждений | 0 |
| | Воспаление, геморрагии менее чем на 25% ткани | 1 |
| | (+) некроз менее чем на 25% ткани | 2 |
| | Некроз до 60% | 3 |
| | Некроз более 60% | 4 |

*Статистическая обработка данных*

Полученные данные проверяли на нормальность распределения с использованием критерия Шапиро-Уилка. В случае нормального распределения, данные представлялись как среднее (M) и стандартная ошибка среднего (m). В случаях ненормального распределения признаков, рассчитывались медиана (Me) и квартильный размах (QR). Для межгрупповых сравнений был использован t-критерия Стьюдента или критерий Манна-Уитни, в зависимости от типа распределения. $p<0,05$ указывало на статистически значимое различие.

**Результаты и их обсуждение.** Моделирование постконтрастного острого повреждения почек у лабораторных животных приводило к статистически достоверному росту сывороточного креатинина до 97±4,3 мкмоль/л в сравнении с группой интактных животных (значения более, чем в 1,5 раза превосходили показатели интактных животных, что соответствует критериям острого повреждения почек согласно подходам KDIGO). Скорость клубочковой фильтрации падала пропорционально падению сывороточного креатинина и составила 0,07±0,01 мл/мин в сравнении с 0,54±0,06 мл/мин в группе интактных животных (рис. 1).

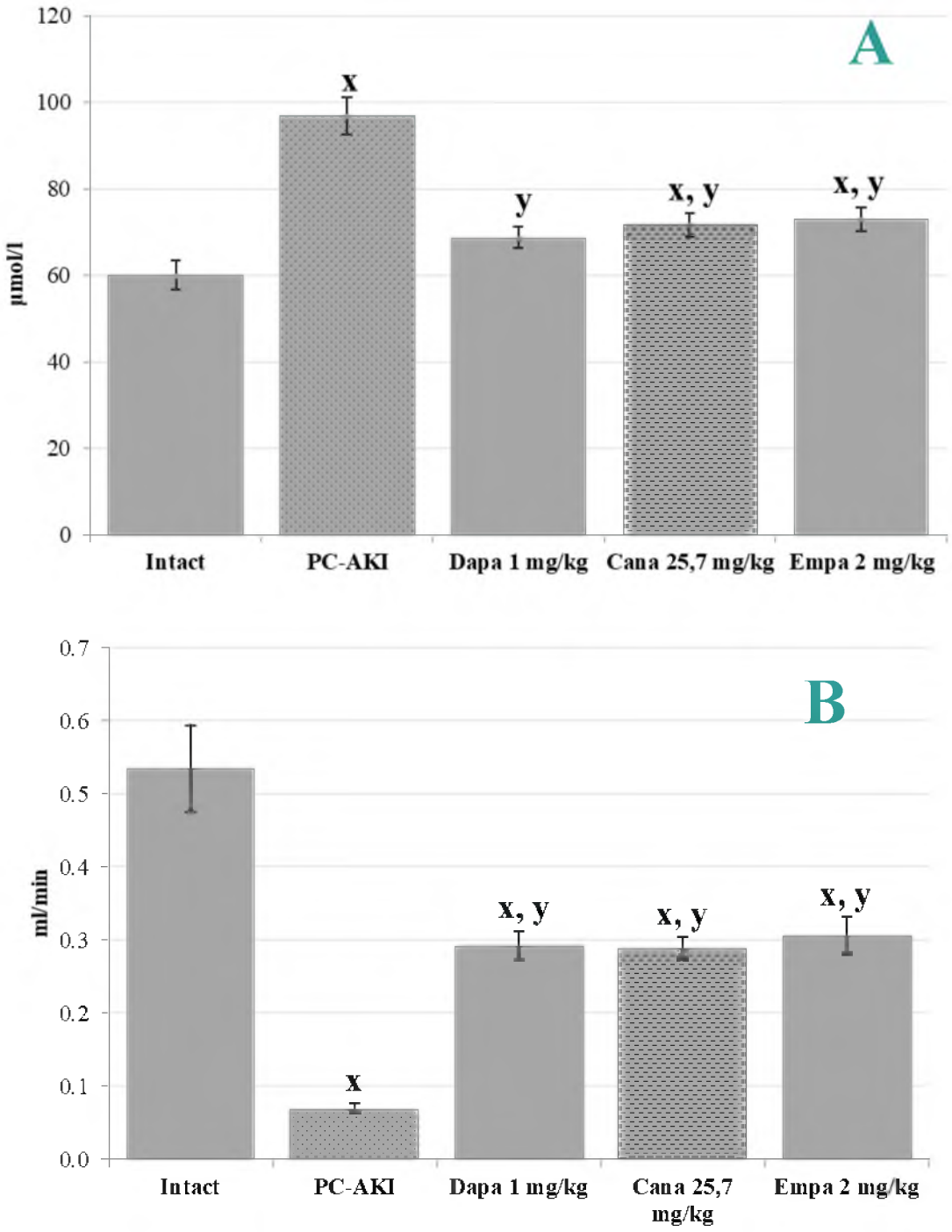
Тяжесть структурных повреждений коррелировала с выраженностью изменений функциональных параметров: визуализировалось уменьшение количества почечных телец на стандартной площади среза и их сморщивание, а также мелкоочаговые участки некроза эпителия проксимальных и дистальных канальцев и их дистрофические изменения (рис. 2). Также в канальцах наблюдались участки с отрывом клеток от базальной мембраны с обтурацией их просвета. В мозговом веществе отделы петель Генле и собирательных трубочек расширены, их эпителий уплощен. Сосуды коркового и мозгового вещества неравномерно кровенаполнены. Отмечается набухание и скудная пролиферация эндотелия сосудов микроциркуляторного русла.

При подсчете суммы баллов по шкале EGTI, также характеризующей тяжесть структурных повреждений, у крыс-самцов при моделировании постконтрастного острого повреждения почек отмечается рост данного показателя до 9,5±0,24 против 0,64±0,14 в группе интактных животных (рис. 3).

На фоне предварительного введения дапаглифлозина, как и канаглифлозина и эмпаглифлозина, отмечалось снижение сывороточных концентраций креатинина более, чем в 1,3 раза при моделировании постконтрастного острого повреждения почек, что статистически достоверно отличалось от показателей группы с моделированием постконтрастного острого повреждения почек ($p<0,05$). Кроме того, следует отметить, что предварительное введение дапаглифлозина позволило достичь уровня сывороточного креатинина, сопоставимого с показателями интактных животных, что свидетельствует о высоком ренопротективном потенциале указанной группы фармакологических агентов.

Скорость клубочковой фильтрации на фоне предварительного введения дапаглифлозина в дозе 1 мг/кг, канаглифлозина в дозе 25,7 мг/кг и эмпаглифлозина в дозе 2 мг/кг возрастала до 0,29±0,02 мл/мин, 0,29±0,02 мл/мин и 0,31±0,03 мл/мин соотвественно, что статистически достоверно отличалось от показателей группы с моделированием постконтрастного острого повреждения почек.

Патоморфологическую картину при предварительном введении ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера второго типа можно охарактеризовать следующим образом: в корковом веществе наблюдаются немногочисленные сморщенные клубочки: эпителий проксимальных и дистальных канальцев местами с умеренно выраженными дистрофическими изменениями; в мозговом веществе нисходящие и восходящие отделы петель Генле и собирательных трубочек преимущественно без особенностей; отмечается набухание эндотелия сосудов микроциркуляторного русла (рис. 2).

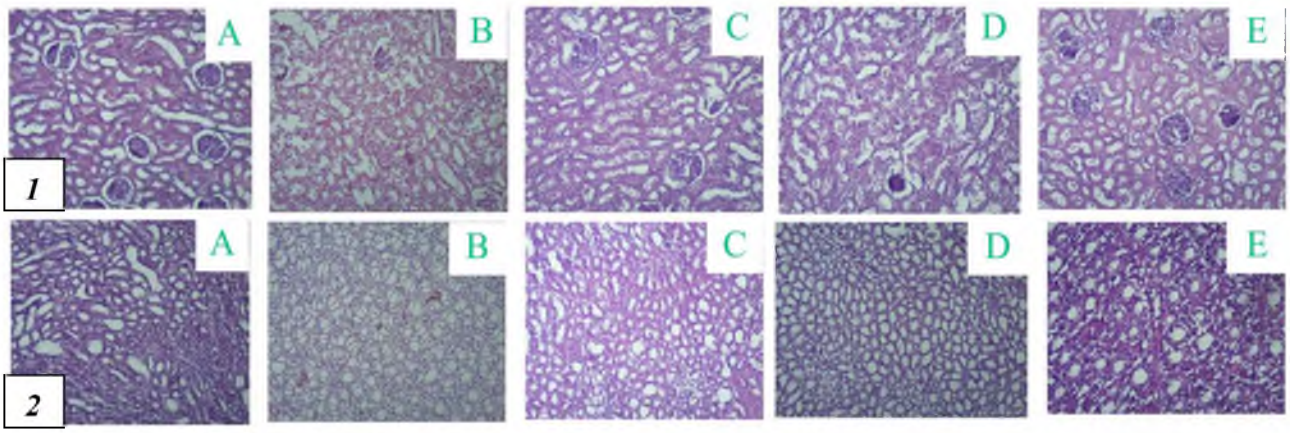



Примечание: PC-AKI – постконтрастное острое повреждение почек; dapa – дапаглифлозин; cana – канаглифлозин; empa – эмпаглифлозин; x – $p<0,05$ в сравнении с группой интактных животных; y – $p<0,05$ в сравнении с группой постконтрастного острого повреждения почек;

Рис. 1. Динамика функциональных показателей при моделировании постконтрастного острого повреждения почек (A – сывороточная концентрация креатинина; B – скорость клубочковой фильтрации)

Note: PC-AKI – post-contrast acute kidney injury; dapa – dapagliflozin; cana – canagliflozin; empa – empagliflozin; x – $p<0.05$ compared to intact; y – $p<0.05$ compared post-contrast acute kidney injury.

Fig. 1. Functional indicators dynamics in post-contrast acute kidney injury (A – serum concentration of creatinine; B – glomerular filtration rate)

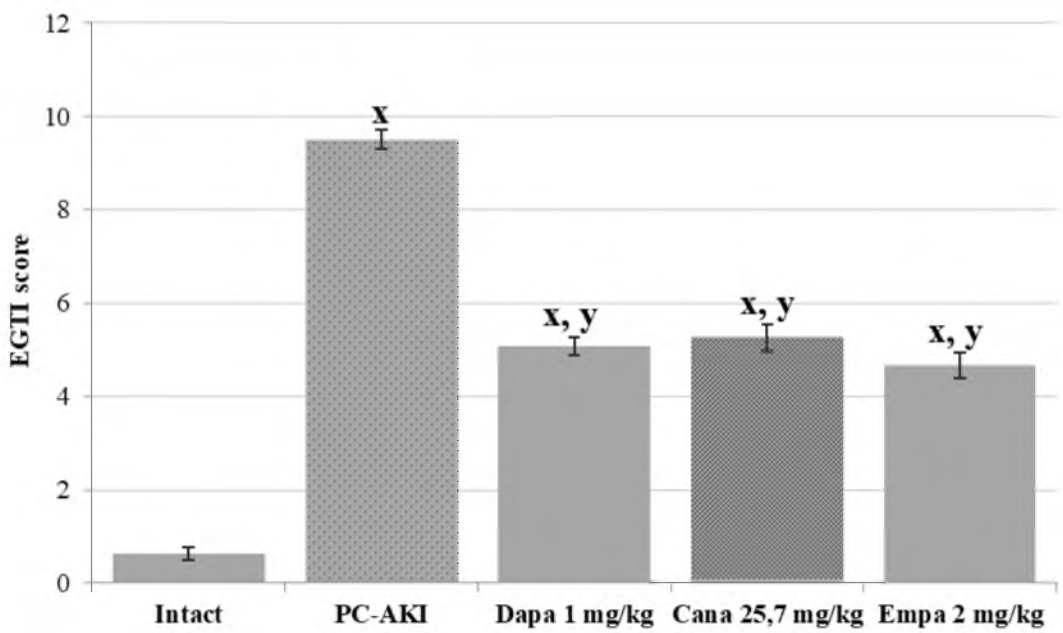



Примечание: Корковое (1) и мозговое (2) вещество почек интактных животных (A), при моделировании постконтрастного острого повреждения почек (B) и его фармакологической коррекции дапаглифлозином в дозе 1 мг/кг (C), канаглифлозином в дозе 25,7 мг/кг (D), эмпаглифлозином в дозе 2 мг/кг(E)

Рис. 2. Патоморфологическая картина при моделировании постконтрастного острого повреждения почек. Окраска гематоксилином-эозином. Увеличение (A-I) – 200, (J) – 400

Note: Renal cortex (1) and medulla (2) of the intact animals (A), during post-contrast acute kidney injury (B) and its pharmacological correction with dapagliflozin at a dose of 1 mg / kg (C), canagliflozin at a dose of 25.7 mg / kg (D), empagliflozin at a dose of 2 mg / kg (E)

Fig. 2. Pathomorphological findings in post-contrast acute kidney injury. Hematoxylin-eosin staining. Magnification (A-I) – 200, (J) – 400




Примечание: PC-AKI – постконтрастное острое повреждение почек; dapa – дапаглифлозин; cana – канаглифлозин; empa – эмпаглифлозин; x – $p<0,05$ в сравнении с группой интактных животных; y – $p<0,05$ в сравнении с группой постконтрастного острого повреждения почек

Рис. 3 Оценка тяжести структурных повреждений по шкале EGTI в экспериментальных группах

Note: PC-AKI – post-contrast acute kidney injury; dapa – dapagliflozin; cana – canagliflozin; empa – empagliflozin; x – $p<0.05$ compared to intact; y – $p<0.05$ compared to post-contrast AKI.

Fig. 3 Assessment of the structural damage severity according to the EGTI scale in the experimental groups

Динамика изменений суммы баллов при оценке изменений по шкале EGTI полностью соответствовала динамике показателей скорости клубочковой фильтрации и сывороточной концентрации креатинина: для дапаглифлозина указанное значение составило 5,08±0,28, канаглифлозина – 5,26±0,19 и эмпаглифлозина – 4,66±0,25. Существенный вклад в формирование более низких показателей по шкале EGTI внесло улучшение состояния эпителия канальцев и эндотелия почечных сосудов.

В последние годы прогресс в области интервенционной кардиологии позволил более безопасно вести диагностические и интервенционные процедуры пациентов из группы риска. Однако одним из способов получения точных изображений коронарной и периферической сосудистой сети в клинической практике до сих пор остаются исследования с использованием внутривенных рентгенконтрастных средств, которые являются потенциальными нефротоксичными агентами [24]. Несмотря на то, что уровень сывороточного креатинина у пациентов с эпизодом постконтрастного острого повреждения почек или контраст-индуцированной нефропатии, возвращается к исходному уровню через 1-3 недели, более высокие риски неблагоприятных клинических исходов, включая краткосрочную и долгосрочную летальность, сохраняются [25].

Оценка патоморфологической картины, характеризующей некоторые патогенетические звенья развития острого повреждения почек и его тяжесть, также является важным аспектом доклинических исследований, так как возможности проведения данных исследований в клинической практике, в значительной мере, ограничены. Помимо описательной морфологии, определяющей качественные характеристики имеющихся структурных повреждений, особую ценность представляют различные количественные и полуколичественные шкалы. Одной из наиболее ранних шкал является шкала Jablonski [26]. Несмотря на кажущуюся простоту и малое количество критериев, во-первых, необходимо оценить более ста канальцев в каждом образце, что требует достаточных ресурсов и временных затрат. Во-вторых, данная система позволяет оценить лишь тяжесть канальцевых повреждений, а при ишемии-реперфузии и постконтрастном повреждении почек имеются различного рода травмы во всех структурных элементах почки.

Другая полуколичественная шкала была предложена командой Takehiko Miyaji [27]. Однако, несмотря на меньшие трудозатраты (для оценки предлагается выбрать 30 канальцев в каждом образце), она также позволяет оценить лишь тяжесть канальцевых повреждений. Одним из подходов к расширению спектра оцениваемых параметров является морфометрия клубочковых и канальцевых структур: измерение высоты эпителия проксимальных и дистальных канальцев и расчет площадей сосудистого клубочка и сосудистого тельца [28, 29]. Однако, не всегда данная система была показательной для оценки степени выраженности изменений, статистически достоверно не отличаясь от показателей интактных и ложнооперированных животных при моделировании двусторонней почечной ишемии-реперфузии.

По нашему мнению, наиболее эффективной стратегией оценки патоморфологической картины при ОПП является шкала EGTI. В представленном исследовании, помимо патогномоничной картины, наблюдалось существенное увеличение суммы показателей по указанной шкале, достигающее 9,5±0,24 баллов при постконтрастном остром повреждении почек, что в значительно мере коррелировало с показателями функционального состояния почек.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, как продемонстрировано в клинических исследованиях, снижают риски формирования острого повреждения почек [18, 20]. Однако, остается открытым вопрос об их эффективности по

снижению рисков ОПП при однократном приеме. Потенциальными механизмами нефропротективных эффектов данной фармакологической группы служат: повышение напряжения кислорода в корковом слое почек, что позволяет сохранить целостность канальцевых эпителиальных клеток [30], повышение экспрессии гипоксией-индуцированного фактора 1α [31] и улучшение функционирования сердечно-сосудистой системы с восстановлением кардиоренальной обратной связи и регуляции нейрогуморальной системы [32, 33]. С другой стороны, дапаглифлозин в клиническом исследовании по изучению его влияния на маркеры повреждения клубочков и канальцев, продемонстрировал способность уменьшать экскрецию провоспалительного цитокина – интерлейкина-6 с мочой, что косвенно свидетельствует о реализации нефропротективных свойств ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа через противовоспалительную активность [34].

Полученные в нашем исследовании данные продемонстрировали защитные эффекты трех ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера второго типа: дапаглифлозина, канаглифлозина и эмпаглифлозина, при постконтрастном остром повреждении почек. Об этом свидетельствовало сопоставимое снижение концентрации сывороточного креатинина и рост скорости клубочковой фильтрации, а также улучшение патоморфологической картины и уменьшение суммы баллов при полуколичественной оценке тяжести структурных изменений по шкале EGTI. Также необходимо отметить тот факт, что снижение суммарной балльной оценки по указанной шкале происходило преимущественно за счет улучшения структурной организации канальцевых и эндотелиальных структур.

**Заключение.** Результаты представленного исследования демонстрируют высокий нефропротективный потенциал ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа: дапаглифлозина, канаглифлозина и эмпаглифлозина в условиях моделирования у половозрелых крыс-самцов линии Wistar постконтрастного острого повреждения почек, при однократном предварительном введении. Таким образом, требуются дальнейшие исследования по изучению более сложных молекулярных механизмов, характеризующих фармакологические пути защиты почечной ткани ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера второго типа при остром повреждении почек и их места в профилактике и лечении постконтрастного острого повреждения почек в клинической практике.

**Информация о финансировании**

*Финансирование данной работы не проводилось.*

**Financial support**

*No financial support has been provided for this work.*

**Конфликт интересов**

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

**Conflict of interests**

*The authors have no conflict of interest to declare.*

**Список литературы**

1. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. Kidney International Supplements. 2012;2(1):1-138. DOI: https://doi.org/10.1038/kisup.2012.1

2. Tang Y, Luo H, Xiao Q, et al. Isoliquiritigenin attenuates septic acute kidney injury by regulating ferritinophagy-mediated ferroptosis. Renal Failure. 2021;43(1):1551-1560. DOI: https://doi.org/10.1080/0886022X.2021.2003208

3. Sancho-Martinez SM, Lopez-Novoa JM, Lopez-Hernandez FJ. Pathophysiological role of different tubular epithelial cell death modes in acute kidney injury. CKJ: Clinical Kidney Journal. 2015;8(5):548-559. DOI: https://doi.org/10.1093/ckj/sfv069

4. Shu S, Wang Y, Zheng M, et al. Hypoxia and hypoxia-inducible factors in kidney injury and repair. Cells. 2019;8(3):207. DOI: https://doi.org/10.3390/cells8030207.

5. Kellum JA, Romagnani P, Ashuntantang G, et al. Acute kidney injury. Nature Reviews Disease Primers. 2021;7(52). DOI: https://doi.org/10.1038/s41572-021-00284-z

6. Makris K, Spanou L. Acute kidney injury: definition, pathophysiology and clinical phenotypes. Clinical Biochemist Reviews. 2016;37(2):85-98.

7. Sendeski MM, Persson AB, Liu ZZ, et al. Iodinated contrast media cause endothelial damage leading to vasoconstriction of human and rat vasa recta. American Journal of Physiology. 2012;303(12):F1592-F1598. DOI: https://doi.org/10.1152/ajprenal.00471.2012

8. Gong L, Pan Q, Yang N. Autophagy and inflammation regulation in acute kidney injury [published correction appears in Front Physiol. 2021 Feb 09;11:639938]. Frontiers in Physiology. 2020;11:576463. DOI: https://doi.org/10.3389/fphys.2020.576463

9. Khadieva TA, Pokrovskaya TG, Belousova YV Pharmacological correction of endothelial dysfunction using ademethionin and taurine. Research Results in Pharmacology. 2019:5(2):13-21. DOI: https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.5.32730

10. Lieberthal W, Nigam SK. Acute renal failure. II. Experimental models of acute renal failure: imperfect but indispensable. American Journal of Physiology – Renal Physiology. 2000;278(1):F1-F12. DOI: https://doi.org/10.1152/ajprenal.2000.278.1.F1

11. Pokrovskii MV, Kochkarov VI, Pokrovskaya TG, et al. Comparative study of potential endothelioprotectors and impaza in modeled nitric oxide deficiency. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2009;148(3):514-7. DOI: https://doi.org/10.1007/s10517-010-0751-4

12. Peresypkina A, Pazhinsky A, Danilenko L, et al. Retinoprotective effect of 2-ethyl-3-hydroxy-6-methylpyridine nicotinate. Biology (Basel). 2020;9(3):45. DOI: https://doi.org/10.3390/biology9030045

13. Пересыпкина АА, Покровский МВ, Должиков АА, и др. Коррекция экспериментальной ишемической нейропатии зрительного нерва агонистом имидазолиновых рецепторов типов I и II. Экспериментальная и клиническая фармакология 2018;81(4):12-17. DOI: https://doi.org/10.30906/0869-2092-2018-81-4-12-17

14. Palabiyik SS, Dincer B, Cadirci E, et al. A new update for radiocontrast-induced nephropathy aggravated with glycerol in rats: the protective potential of epigallocatechin-3-gallate. Renal Failure. 2017;39(1):314-322. DOI: https://doi.org/10.1080/0886022X.2016.1277245

15. Kiss N, Hamar P. Histopathological evaluation of contrast-induced acute kidney injury rodent models. BioMed Research International. 2016;2016:3763250. DOI: https://doi.org/10.1155/2016/3763250.

16. Patel DK, Strong J. The pleiotropic effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: beyond the glycemic benefit. Diabetes Therapy. 2019;10(5):1771-1792. DOI: https://doi.org/10.1007/s13300-019-00686-z

17. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME investigators. empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. New England Journal of Medicine. 2016;375(4):323-34. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1515920

18. Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. The Lancet Diabetes and Endocrinology. 2018;6(9):691-704. DOI: https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30141-4

19. Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial [published correction appears in Lancet Diabetes Endocrinol. 2019 Aug;7(8):e20]. The Lancet Diabetes and Endocrinology. 2019;7(8):606-617. DOI: https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30180-9

20. Zhao M, Sun S, Huang Z, et al. Network meta-analysis of novel glucose-lowering drugs on risk of acute kidney injury. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2020;16(1):70-78. DOI: https://doi.org/10.2215/CJN.11220720

21. FDA Drug Safety Communication: FDA strengthens kidney warnings for diabetes medicines canagliflozin (Invokana, Invokamet) and dapagliflozin (Farxiga, Xigduo XR) [safety announcement]. Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration [Электронный ресурс] [дата обращения 03.09.2021]. URL:

www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-strengthens-kidney-warnings-diabetes-medicines-canagliflozin.

22. Gilbert RE, Thorpe KE. Acute kidney injury with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: A meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2019;21:1996-2000. DOI: https://doi.org/10.1111/dom.13754

23. Khalid U, Pino-Chavez G, Nesargikar P, et al. Kidney ischaemia reperfusion injury in the rat: the EGTI scoring system as a valid and reliable tool for histological assessment. *Journal of Histology & Histopathology*. 2016;3:1. DOI: https://doi.org/10.7243/2055-091X-3-1

24. Vicente-Vicente L, Casanova AG, Hernández-Sánchez MT, et al. Albuminuria pre-emptively identifies cardiac patients at risk of contrast-induced nephropathy. Journal of Clinical Medicine. 2021;10(21):4942. DOI: https://doi.org/10.3390/jcm10214942

25. Shah R, Le FK, Labroo A, et al. Contrast-associated acute kidney injury. Quantitative Imaging in Medicine and Surgery. 2020;10(4):891-894. DOI: https://doi.org/10.21037/qims.2020.03.20

26. Jablonski P, Howden BO, Rae DA, et al. An experimental model for assessment of renal recovery from warm ischemia. Transplantation. 1983;35(3):198-204. DOI: https://doi.org/10.1097/00007890-198303000-00002

27. Miyaji T, Kato A, Yasuda H, et al. Role of the increase in p21 in cisplatin-induced acute renal failure in rats. Journal of the American Society of Nephrology. 2001;12(5):900-908. DOI: https://doi.org/10.1681/ASN.V125900

28. Kostina DA, Pokrovskaya TG, Poltev VY. Renoprotective effect of carbamylated darbepoetin and udenafil in ischemia-reperfusion of rat kidney due to the effect of preconditioning and inhibition of nuclear factor kappa B. Research Results in Pharmacology. 2021;7(1):1-19. DOI: https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.7.63059

29. Елагин ВВ, Костина ДА, Братчиков ОИ, и др. Морфологическое обоснование возможности создания билатеральной модели ишемии-реперфузии. Морфология. 2020;157(1):23-27. DOI: https://doi.org/10.34922/AE.2020.157.1.004

30. O'Neill J, Fasching A, Pihl L, et al. Acute SGLT inhibition normalizes O2 tension in the renal cortex but causes hypoxia in the renal medulla in anaesthetized control and diabetic rats. American Journal of Physiology – Renal Physiology. 2015;309(3):F227-34. DOI: https://doi.org/10.1152/ajprenal.00689.2014

31. Gunaratnam L, Bonventre JV. HIF in kidney disease and development. Journal of the American Society of Nephrology. 2009;20(9):1877-87. DOI: https://doi.org/10.1681/ASN.2008070804

32. Ronco C, Di Lullo L. Cardiorenal syndrome. Heart Failure Clinics. 2014;10(2):251-80. DOI: https://doi.org/10.1016/j.hfc.2013.12.003

33. Verma S, Garg A, Yan AT, et al. Effect of empagliflozin on left ventricular mass and diastolic function in individuals with diabetes: an important clue to the EMPA-REG OUTCOME trial? Diabetes Care. 2016;39(12):e212-3. DOI: https://doi.org/10.2337/dc16-1312

34. Dekkers CC, Petrykiv S, Laverman GD, et al. Effects of the SGLT-2 inhibitor dapagliflozin on glomerular and tubular injury markers. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2018;20(8):1988-93. DOI: https://doi.org/10.1111/dom.13301

**References**

1. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. Kidney International Supplements. 2012;2(1):1-138. DOI: https://doi.org/10.1038/kisup.2012.1

2. Tang Y, Luo H, Xiao Q, et al. Isoliquiritigenin attenuates septic acute kidney injury by regulating ferritinophagy-mediated ferroptosis. Renal Failure. 2021;43(1):1551-1560. DOI: https://doi.org/10.1080/0886022X.2021.2003208

3. Sancho-Martinez SM, Lopez-Novoa JM, Lopez-Hernandez FJ. Pathophysiological role of different tubular epithelial cell death modes in acute kidney injury. CKJ: Clinical Kidney Journal. 2015;8(5):548-559. DOI: https://doi.org/10.1093/ckj/sfv069

4. Shu S, Wang Y, Zheng M, et al. Hypoxia and hypoxia-inducible factors in kidney injury and repair. Cells. 2019;8(3):207. DOI: https://doi.org/10.3390/cells8030207.

5. Kellum JA, Romagnani P, Ashuntantang G, et al. Acute kidney injury. Nature Reviews

Disease Primers. 2021;7(52). DOI: https://doi.org/10.1038/s41572-021-00284-z

6. Makris K, Spanou L. Acute kidney injury: definition, pathophysiology and clinical phenotypes. Clinical Biochemist Reviews. 2016;37(2):85-98.

7. Sendeski MM, Persson AB, Liu ZZ, et al. Iodinated contrast media cause endothelial damage leading to vasoconstriction of human and rat vasa recta. American Journal of Physiology. 2012;303(12):F1592-F1598. DOI: https://doi.org/10.1152/ajprenal.00471.2012

8. Gong L, Pan Q, Yang N. Autophagy and inflammation regulation in acute kidney injury [published correction appears in Front Physiol. 2021 Feb 09;11:639938]. Frontiers in Physiology. 2020;11:576463. DOI: https://doi.org/10.3389/fphys.2020.576463

9. Khadieva TA, Pokrovskaya TG, Belousova YV Pharmacological correction of endothelial dysfunction using ademethionin and taurine. Research Results in Pharmacology. 2019:5(2):13-21. DOI: https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.5.32730

10. Lieberthal W, Nigam SK. Acute renal failure. II. Experimental models of acute renal failure: imperfect but indispensable. American Journal of Physiology – Renal Physiology. 2000;278(1):F1-F12. DOI: https://doi.org/10.1152/ajprenal.2000.278.1.F1

11. Pokrovskii MV, Kochkarov VI, Pokrovskaya TG, et al. Comparative study of potential endothelioprotectors and impaza in modeled nitric oxide deficiency. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2009;148(3):514-7. DOI: https://doi.org/10.1007/s10517-010-0751-4

12. Peresypkina A, Pazhinsky A, Danilenko L, et al. Retinoprotective effect of 2-ethyl-3-hydroxy-6-methylpyridine nicotinate. Biology (Basel). 2020;9(3):45. DOI: https://doi.org/10.3390/biology9030045

13. Peresypkina AA, Pokrovskii MV, Dolzhikov AA, et al. Correction of experimental ischemic neuropathy of the optic nerve by imidazoline receptor agonist type I and II. Experimental and Clinical Pharmacology 2018;81(4):12-17. Russian. DOI: https://doi.org/10.30906/0869-2092-2018-81-4-12-17

14. Palabiyik SS, Dincer B, Cadirci E, et al. A new update for radiocontrast-induced nephropathy aggravated with glycerol in rats: the protective potential of epigallocatechin-3-gallate. Renal Failure. 2017;39(1):314-322. DOI: https://doi.org/10.1080/0886022X.2016.1277245

15. Kiss N, Hamar P. Histopathological evaluation of contrast-induced acute kidney injury rodent models. BioMed Research International. 2016;2016:3763250. DOI: https://doi.org/10.1155/2016/3763250.

16. Patel DK, Strong J. The pleiotropic effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: beyond the glycemic benefit. Diabetes Therapy. 2019;10(5):1771-1792. DOI: https://doi.org/10.1007/s13300-019-00686-z

17. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME investigators. empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. New England Journal of Medicine. 2016;375(4):323-34. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1515920

18. Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. The Lancet Diabetes and Endocrinology. 2018;6(9):691-704. DOI: https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30141-4

19. Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial [published correction appears in Lancet Diabetes Endocrinol. 2019 Aug;7(8):e20]. The Lancet Diabetes and Endocrinology. 2019;7(8):606-617. DOI: https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30180-9

20. Zhao M, Sun S, Huang Z, et al. Network meta-analysis of novel glucose-lowering drugs on risk of acute kidney injury. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2020;16(1):70-78. DOI: https://doi.org/10.2215/CJN.11220720

21. FDA Drug Safety Communication: FDA strengthens kidney warnings for diabetes medicines canagliflozin (Invokana, Invokamet) and dapagliflozin (Farxiga, Xigduo XR) [safety announcement]. Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration [Internet] [cited 2021 September 3]. Available from: www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-strengthens-kidney-warnings-diabetes-medicines-canagliflozin.

22. Gilbert RE, Thorpe KE. Acute kidney injury with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: A meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2019;21:1996-2000. DOI: https://doi.org/10.1111/dom.13754

23. Khalid U, Pino-Chavez G, Nesargikar P, et al. Kidney ischaemia reperfusion injury in the rat: the EGTI scoring system as a valid and reliable tool for histological assessment. *Journal of Histology & Histopathology*. 2016;3:1. DOI: https://doi.org/10.7243/2055-091X-3-1

24. Vicente-Vicente L, Casanova AG, Hernández-Sánchez MT, et al. Albuminuria preemptively identifies cardiac patients at risk of contrast-induced nephropathy. Journal of Clinical Medicine. 2021;10(21):4942. DOI: https://doi.org/10.3390/jcm10214942

25. Shah R, Le FK, Labroo A, et al. Contrast-associated acute kidney injury. Quantitative Imaging in Medicine and Surgery. 2020;10(4):891-894. DOI: https://doi.org/10.21037/qims.2020.03.20

26. Jablonski P, Howden BO, Rae DA, et al. An experimental model for assessment of renal recovery from warm ischemia. Transplantation. 1983;35(3):198-204. DOI: https://doi.org/10.1097/00007890-198303000-00002

27. Miyaji T, Kato A, Yasuda H, et al. Role of the increase in p21 in cisplatin-induced acute renal failure in rats. Journal of the American Society of Nephrology. 2001;12(5):900-908. DOI: https://doi.org/10.1681/ASN.V125900

28. Kostina DA, Pokrovskaya TG, Poltev VY. Renoprotective effect of carbamylated darbepoetin and udenafil in ischemia-reperfusion of rat kidney due to the effect of preconditioning and inhibition of nuclear factor kappa B. Research Results in Pharmacology. 2021;7(1):1-19. DOI: https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.7.63059

29. Elagin VV, Kostina DA, Bratchikov OI, et al. Morphological substantiation of the possibility of creating a bilateral model of ischemia-reperfusion. Morphology. 2020;157(1):23-27. Russian. DOI: https://doi.org/10.34922/AE.2020.157.1.004

30. O'Neill J, Fasching A, Pihl L, et al. Acute SGLT inhibition normalizes O2 tension in the renal cortex but causes hypoxia in the renal medulla in anaesthetized control and diabetic rats. American Journal of Physiology – Renal Physiology. 2015;309(3):F227-34. DOI: https://doi.org/10.1152/ajprenal.00689.2014

31. Gunaratnam L, Bonventre JV. HIF in kidney disease and development. Journal of the American Society of Nephrology. 2009;20(9):1877-87. DOI: https://doi.org/10.1681/ASN.2008070804

32. Ronco C, Di Lullo L. Cardiorenal syndrome. Heart Failure Clinics. 2014;10(2):251-80. DOI: https://doi.org/10.1016/j.hfc.2013.12.003

33. Verma S, Garg A, Yan AT, et al. Effect of empagliflozin on left ventricular mass and diastolic function in individuals with diabetes: an important clue to the EMPA-REG OUTCOME trial? Diabetes Care. 2016;39(12):e212-3. DOI: https://doi.org/10.2337/dc16-1312

34. Dekkers CC, Petrykiv S, Laverman GD, et al. Effects of the SGLT-2 inhibitor dapagliflozin on glomerular and tubular injury markers. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2018;20(8):1988-93. DOI: https://doi.org/10.1111/dom.13301

Статья поступила в редакцию 6 ноября 2021 г.
Поступила после доработки 21 декабря 2021 г.
Принята к печати 28 декабря 2021 г.

Received 6 November 2021
Revised 21 December 2021
Accepted 28 December 2021

**Информация об авторах**

**Владимир Юрьевич Полтев**, соискатель по научной специальности 30.06.01 – Фундаментальная медицина. Фармакология, клиническая фармакология, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: poltev_vu@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9461-4297.

**Дарья Александровна Костина**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: daria-f13@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4505-3988.

**Наталья Игоревна Нестерова**, врач судебно-медицинской экспертизы судебно-гистологического отделения ОГБУЗ «Белгородское бюро судебно-медицинской экспертизы», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: sushkova-nesterova@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9927-5327.

**Игорь Николаевич Иежица**, доктор биологических наук, PhD, профессор кафедры фармакологии и терапии, Международный медицинский университет, г. Куала-Лумпур, Малайзия, E-mail: iezhitsa@yandex.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2852-8486.

**Information about the authors**
**Vladimir Yu. Poltev**, Post-graduate Student in Scientific Specialty 30.06.01 – Fundamental Medicine. Pharmacology, Clinical Pharmacology, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: poltev_vu@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9461-4297.
**Darya A. Kostina**, Cand. Sci. (Medicine), Assistance Lecturer at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: daria-f13@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4505-3988.
**Natalya I. Nesterova**, Forensic Physician at the Forensic Histological Department, Belgorod Bureau of Forensic Medical Examination, Belgorod, Russia, E-mail: sushkova-nesterova@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9927-5327.
**Igor N. Iezhitsa**, Doct. Sci. (Biology), PhD, Professor at the Department of Pharmacology and Therapeutics, International Medical University, Kuala Lumpur, Malaysia, E-mail: iezhitsa@yandex.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2852-8486.