

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

DOI: 10.30906/0869-2092-2022-85-2-36-42

ИНГИБИТОРЫ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА УЛУЧШАЮТ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ ЙОДСОДЕРЖАЩИХ РЕНТГЕНКОНТРАСТНЫХ СРЕДСТВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

В. Ю. Полтев, М. В. Покровский, Д. А. Костина¹

Одним из видов фармакологических вмешательств, направленных на снижение рисков развития острого повреждения почек, являются ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера второго типа, уверенно продемонстрировавшие в многочисленных исследованиях свои нефропротективные свойства в различных клинических ситуациях. В данной работе мы изучили возможность фармакологической коррекции постконтрастного почечного повреждения за счет предварительного ингибирования натрий-глюкозного котранспортера второго типа. Было обнаружено, что профилактическое введение дапаглифлозина, канаглифлозина и эмпаглифлозина в дозах 0,5 – 1, 8,6 – 25,7 и 1 – 2 мг/кг крысам-самцам приводило к дозозависимому уменьшению тяжести острого повреждения почек, ассоциированного с введением рентгеноконтрастного средства. Данное заключение сделано на основании снижения концентрации сывороточного креатинина и мочевины в среднем на 17 – 27 %, $p \leq 0,05$, роста скорости клубочковой фильтрации в среднем в 2,4 – 4,3 раза, $p \leq 0,01$ и снижения фракционной экскреции натрия в среднем на 66 – 76 %, $p \leq 0,01$. Механизм реализации нефропротективного действия ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера, по-видимому связан с активацией экспрессии HIF-1 α и снижением экспрессии NF- κ B в клетках различных структурных элементов почек.

Ключевые слова: острое повреждение почек; йодсодержащие контрастные средства; ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера; дапаглифлозин; канаглифлозин; эмпаглифлозин; крысы.

ВВЕДЕНИЕ

Постконтрастное острое повреждение почек (ПК-ОПП) может развиваться после различных диагностических и интервенционных процедур, включая катетерную ангиографию [2]. ПК-ОПП стало третьей по частоте причиной острого повреждения почек в лечебно-профилактических учреждениях, после хирургических процедур и последствий приема потенциальных нефротоксичных агентов, составляя около 10 % от общего числа всех пациентов с ОПП [14]. Даже один эпизод данного состояния ассоциируется с серьезными неблагоприятными исходами, включая прогрессирование почечной недостаточности, необходимость заместительной почечной терапии, сердечно-сосудистые события, продление срока пребывания в стационаре и увеличение показателей летальности [6].

Стратегии, направленные на предупреждение развития ПК-ОПП как правило включают: ограничение объема рентгеноконтрастного средства, различные виды гидратации, своевременную отмену нефроток-

сичных лекарственных средств (при наличии возможности для этого) — и таким образом, ограничены [2, 13].

Транспорт глюкозы в почках осуществляется 2 видами переносчиков: глюкозными переносчиками (GLUT) и натрий-глюкозными котранспортерами (SGLT), наиболее активным из которых является натрий-глюкозный котранспортер второго типа. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера второго типа — относительно новый класс сахароснижающих лекарственных средств, основной механизм действия которых связан с повышением выведения глюкозы и натрия почками. Многочисленные клинические исследования, систематические обзоры и мета-анализы продемонстрировали их способность предупреждать и замедлять прогрессирование хронической болезни почек, снижать общие риски острого повреждения почек [11]. Однако, отсутствуют сведения о способности данной группы препаратов предупреждать развитие постконтрастного ОПП.

Таким образом, целью настоящего исследования стало изучение возможности фармакологической коррекции постконтрастного повреждения почек за счет

¹ ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Россия, 308015, Белгород, ул. Победы, 85.

предварительного ингибирования натрий-глюкозного котранспортера второго типа в эксперименте.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты выполнены на 80 половозрелых крысах-самцах весом 200 – 250 г (НИИ Фармакологии живых систем, Белгород) при соблюдении этических принципов. Все животные (по 10 голов) были рандомизированы на следующие экспериментальные группы:

Группа 1: интактные животные;

Группа 2: моделирование постконтрастного острого повреждения почек;

Группа 3: коррекция ПК-ОПП предварительным введением дапаглифлозина в дозе 0,5 мг/кг;

Группа 4: коррекция ПК-ОПП предварительным введением дапаглифлозина в дозе 1 мг/кг;

Группа 5: коррекция ПК-ОПП предварительным введением эмпаглифлозина в дозе 1 мг/кг;

Группа 6: коррекция ПК-ОПП предварительным введением эмпаглифлозина в дозе 2 мг/кг;

Группа 7: коррекция ПК-ОПП предварительным введением канаглифлозина в дозе 8,6 мг/кг;

Группа 8: коррекция ПК-ОПП предварительным введением канаглифлозина в дозе 25,7 мг/кг.

Введение дапаглифлозина осуществляли за 120 мин до моделирования ПК-ОПП, а канаглифлозин и эмпаглифлозин — за 90 мин; все указанные лекарственные средства вводились внутривенно. Исследуемые дозы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера второго типа были основаны на пересчете доз, рекомендованных к применению у человека, с учетом межвидовых коэффициентов. Режим введения был определен исходя из фармакокинетических характеристик препаратов.

Моделирование постконтрастного острого повреждения почек проводили последовательным однократным внутривенным введением диклофенака в дозе 10 мг/кг, блокатора NO-синтазы, N-нитро-L-аргинин метилового эфира (L-NAME) в дозе 10 мг/кг и внутривенным введением йогексола в дозе 3 г йода/кг [8].

Через 48 ч после моделирования патологии под наркозом (хлоралгидрат, 300 мг/кг), производили регистрацию микроциркуляции в почечной ткани, а также забор крови и образцов мочи для биохимических исследований. Ткань почек отбирали для последующего проведения количественной полимеразной цепной реакции.

Для оценки функционального состояния почек определяли сывороточную концентрацию креатинина, мочевины, натрия, а также концентраций натрия и креатинина в моче с использованием автоматического биохимического анализатора AU480 (Beckman Coulter, Япония).

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

$$GFR = \frac{Cr(urea) \cdot V(urea)}{Cr(serum) \cdot t},$$

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

Фракционную экскрецию натрия вычисляли по указанной формуле (%):

$$Fena = \frac{Na^+(urea) \cdot Cr(serum)}{Na^+(serum) \cdot Cr(urea)},$$

где $Na^+(urea)$ — концентрация натрия в моче; $Cr(serum)$ — концентрация сывороточного креатинина (мкмоль/л); $Na^+(serum)$ — концентрация натрия в сыворотке крови; $Cr(urea)$ — концентрация креатинина в моче (мкмоль/л).

Показатели микроциркуляции оценивали с использованием аппаратного комплекса MP100 (Biopac System, Inc., США) и программного обеспечения AcqKnowledge. Измерение производили с использованием поверхностного датчика TSD143, накладываемого на среднюю треть почки *in vivo*. Результаты представлены в перфузионных единицах (ПЕ).

Для определения экспрессии HIF-1 α и NF- κ B методом количественной полимеразной цепной реакции ткань почек забирали, гомогенизировали и инкубировали в течение 10 мин при 37 °C в растворе “Extract RNA”. После окончания процессов лизирования образца, его подвергали хлороформной чистке. Далее отбирали надосадочную жидкость и промывали растворами изопропилового 70 % этилового спирта. Концентрацию РНК измеряли на спектрофотометре IMPLEN NanoPhotometer[®] (IMPELEN, Германия).

Обратную транскрипцию проводили с использованием набора MMLVRTSK021 (Evrogen, Россия) в соответствии с протоколами, разработанными фирмой-производителем. Основные характеристики протокола описаны ранее [1]. Уровень экспрессии гена оценивали относительно значений эталонного гена “домашнего хозяйства” Gapdh. В табл. 1 представлена характеристика праймеров, используемых при проведении количественной ПЦР.

Полученные данные проверяли на нормальность распределения с использованием критерия Шапиро — Уилка. В случае нормального распределения, данные представляли как среднее (M) и стандартная ошибка среднего (m). В случаях ненормального распределения признаков, рассчитывали медиану (Me) и квартильный размах (QR). Для межгрупповых сравнений был использован t -критерий Стьюдента или критерий Манна — Уитни, в зависимости от типа распределе-

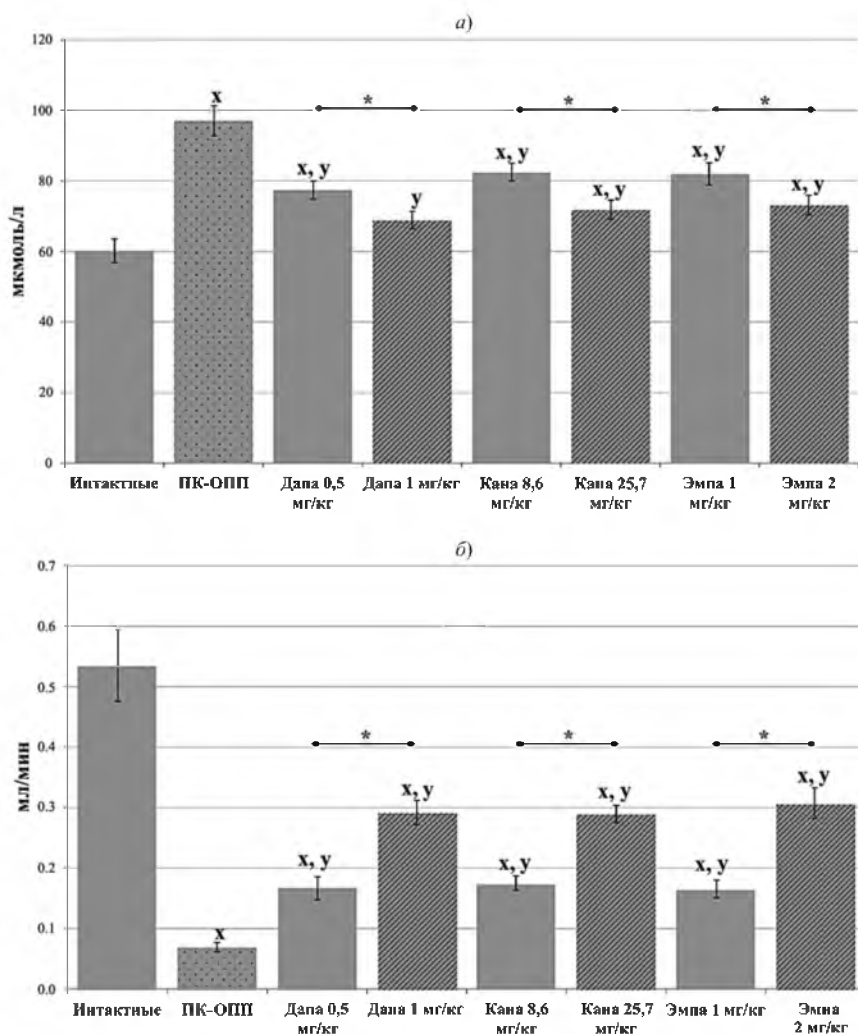


Рис. 1. Влияние ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера на сывороточную концентрацию креатинина (а) и скорость клубочковой фильтрации (б) при постконтрастном остром повреждении почек у крыс.

Примечание: ПК-ОПП — постконтрастное острое повреждение почек; дапа — дапаглифлозин; кана — канаглифлозин; эма — эмпаглифлозин;

^x $p < 0,05$ при сравнении с группой интактных животных;

^y $p < 0,05$ при сравнении с группой с ПК-ОПП;

* $p < 0,05$ при сравнении указанных групп.

ния. $p < 0,05$ указывало на статистически значимое различие.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Постконтрастное острое повреждение почек, как и другие виды ОПП, характеризовалось следующими изменениями: повышалась сывороточная концентрация креатинина с $60,1 \pm 3,4$ до $97 \pm 4,3$ мкмоль/л через 48 ч эксперимента. Скорость клубочковой фильтрации также снижалась с $0,54 \pm 0,06$ до $0,07 \pm 0,01$ мл/мин (рис. 1). Динамика сывороточной концентрации мочевины и фракционной экскреции натрия также свидетельствовали о повреждении почечной ткани (рис. 2).

Измерение микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии продемонстрировали нарушения регуляции тонуса почечных сосудов, о чем

свидетельствовало её снижение с $913,8 \pm 70,9$ ПЕ до $436,2 \pm 61,1$ ПЕ.

Фармакологическая профилактика дапаглифлозином в дозе 1 мг/кг, введенным за 120 мин до моделирования постконтрастного повреждения почек предупреждала повышение сывороточной концентрации креатинина до $68,8 \pm 2,5$ мкмоль/л, что статистически достоверно не отличалось от показателей интактных животных. Предварительное введение дапаглифлозина также предупреждало падение скорости клубочковой фильтрации до $0,17 \pm 0,02$ и $0,29 \pm 0,02$ мл/мин при использовании указанного препарата в дозах 0,5 и 1 мг/кг соответственно. Динамика фракционной экскреции натрия наблюдалась следующая: показатель достигал $1,9 \pm 0,1$ и $1,51 \pm 0,14$ % соответственно.

Для эмпаглифлозина и канаглифлозина отмечалась схожая динамика: указанные фармакологические аген-

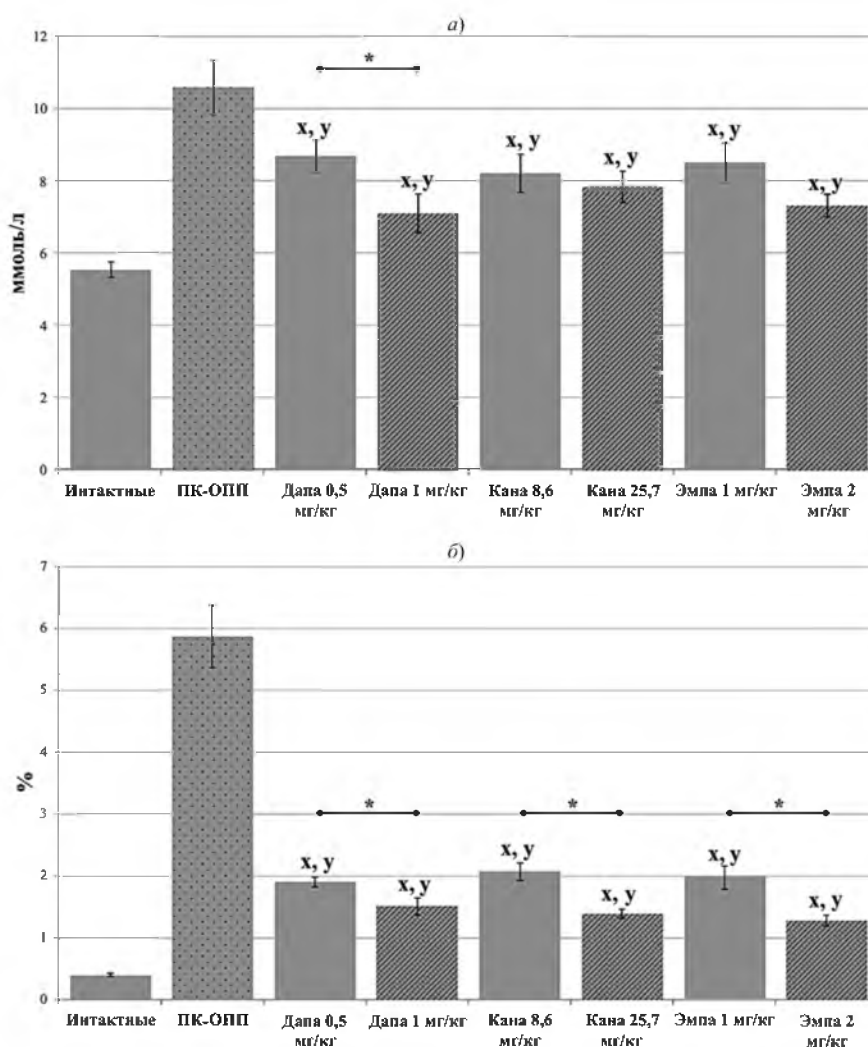


Рис. 2. Влияние ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера на сывороточную концентрацию мочевины (а) и фракционную экскрецию натрия (б) при и постконтрастном остром повреждении почек у крыс.

Примечание: ПК-ОПП — постконтрастное острое повреждение почек; дапа — дапаглифлозин; кана — канаглифлозин; эмпа — эмпаглифлозин;

^x $p < 0,05$ при сравнении с группой интактных животных;

^y $p < 0,05$ при сравнении с группой с ПК-ОПП;

* $p < 0,05$ при сравнении указанных групп.

ты при использовании более высоких доз предупреждали повышение концентрации креатинина более, чем в 1,3 раза. Однако, в отличие от дапаглифлозина, не были достигнуты показатели, сопоставимые с группой интактных животных. Также они предупреждали снижение скорости клубочковой фильтрации, что также свидетельствовало о защитных эффектах эмпаглифлозина и канаглифлозина на экспериментальной модели постконтрастного острого повреждения почек. Предварительное введение эмпаглифлозина и канаглифлозина в дозах 2 и 25,7 мг/кг оказывало защитное действие в отношении тканей почек, о чем свидетельствовала динамика скорости клубочковой фильтрации, достигавшая $0,31 \pm 0,03$ и $0,29 \pm 0,01$ мл/мин соответственно, и фракционной экскреции натрия — $1,27 \pm 0,08$ и $1,39 \pm 0,07$ % соответственно.

Состояние микроциркуляторного русла, оцениваемое методом лазерной доплеровской флоуметрии также свидетельствовало о защитных эффектах ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера второго типа. Так, предварительное введение дапаглифлозина в дозе 1 мг/кг, эмпаглифлозина в дозе 2 мг/кг и канаглифлозина в дозе 25,7 мг/кг предупреждало снижение показателей почечной микроциркуляции до $696,7 \pm 56,8$ ПЕ, $718 \pm 45,3$ ПЕ и $725,7 \pm 59,1$ ПЕ соответственно. Использование меньших доз указанных фармакологических агентов приводило к менее выраженному изменению тонуса почечных сосудов, однако статистически достоверной разницы с более высокими дозами дапаглифлозина, эмпаглифлозина и канаглифлозина достигнуто не было (табл. 2).

Весомый вклад в патогенез постконтрастного острого повреждения почек воспаления и факторов, ин-

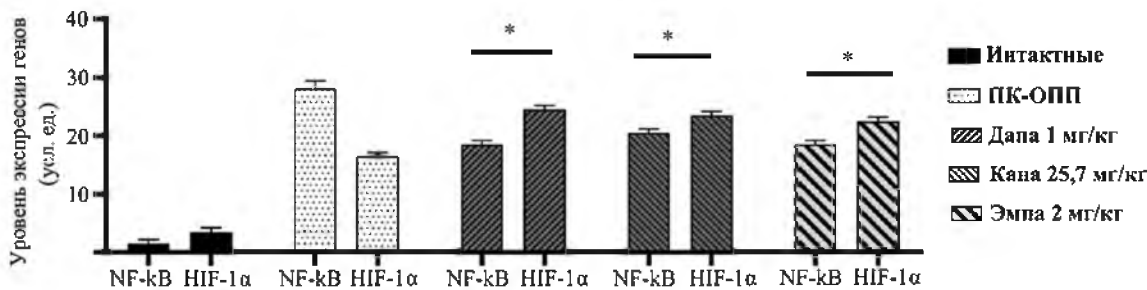


Рис. 3. Влияние ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера на экспрессию ядерного фактора каппа В и гипоксией-индуцированного фактора 1α при постконтрастном остром повреждении почек у крыс.

Примечание: ПК-ОПП — постконтрастное острое повреждение почек; дапа — дапаглифлозин; кана — канаглифлозин; эмпа — эмпаглифлозин; * $p < 0,05$ в сравнении с группой интактных животных и группой крыс с постконтрастным острым повреждением почек.

дуцируемых гипоксией, подтверждается повышением экспрессии мРНК ядерного фактора каппа В и фактора, индуцируемого гипоксией 1α (рис. 3), оцениваемой методом количественной полимеразной цепной реакции.

Все изучаемые фармакологические агенты: дапаглифлозин, канаглифлозин и эмпаглифлозин, оказывали следующее влияние на экспрессию указанных генов: уменьшали экспрессию NF-κB и повышали — HIF-1α.

Экспериментальные методики, используемые для моделирования постконтрастного острого повреждения почек у лабораторных животных, многообразны. Наиболее близкой к клинической практике является модель, направленная на последовательное ингибирование циклооксигеназ и эндотелиальной NO-синтазы (пациенты, как правило, имеют сочетание факторов риска ПК-ОПП и коморбидность) с последующим введением йод-содержащего контрастного средства [8].

Как и при других видах ОПП, безусловно важный вклад в патогенез и повреждение тканей почек вносит ишемия эпителия канальцев почек, дисфункция эндотелия и сопутствующее им воспаление [4, 7]. В связи с этим, нами была проведена оценка экспрессии генов HIF-1α и NF-κB. Как и в других экспериментальных исследованиях, повышалась экспрессия ядерного фактора каппа В, участвующего в воспалительных и окислительных повреждениях канальцев и других почечных структур при остром повреждении почек [5]. Экспрессия HIF-1 также увеличивалась через 48 ч после моделирования ПК-ОПП, что, вероятно, отражает процессы адаптивной цитопroteкции.

Плейотропные свойства ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера в отношении почек известны и подтверждаются результатами крупных многоцентро-

вых клинических исследований. Однако, так как ключевым механизмом их нефропротективного действия считается активация тубуло-гломерулярной обратной связи, направленная на уменьшение гиперfiltrации, их эффективность при острых повреждениях почек оставалась сомнительной. Так как ряд клинических исследований продемонстрировал способность глифлозинов снижать риски ОПП [11], нами проведен ряд экспериментов по изучению их нефропротективных свойств на модели ПК-ОПП.

В эксперименте получены данные, свидетельствующие о том, что указанная группа препаратов дозозависимо предупреждает развитие острого повреждения почек, ассоциированного с введением рентгеноконтрастного средства: снижалась концентрация сывороточного креатинина (для дапаглифлозина в дозе 1 мг/кг не было статистически достоверных отличий от группы интактных животных), и мочевины, возрастала СКФ и снижалась фракционная экскреция натрия по сравнению с группой крыс с постконтрастным острым повреждением почек.

В одном из исследований на клеточной линии почек человека (HA-2) продемонстрировано, что инкубация клеток в растворе, содержащем эмпаглифлозин в течение 72 ч в условиях высокой концентрации глюкозы, приводит к статистически значимому повышению уровня гипоксией-индуцированного фактора 1α в указанных клетках [10]. В другом исследовании лусеоглифлозин увеличивал уровень мРНК фактора роста эндотелия сосудов А (VEGF-A), регулируя захват глюкозы клетками проксимальных канальцев после гипоксии-реоксигенации, что клинически может способствовать уменьшению процессов разрежения перитубулярных капилляров, как одного из факторов прогрессирования острого повреждения почек в хро-

Таблица 1. Праймеры, используемые для количественной ПЦР

Ген	F-праймер	R-праймер
HIF-1α	AGGTTGCATTGAAGTTAGTCAAGC	ACTCACTGGGACTGTTAGGC
NF-κB	CTAGCTAGCTACGGCATCGATCG	CGTAGGAGTCGATCGATATAGCTACG
Gapdh	GTCGATGGCTAGTCGTAGCATCGAT	TGCTAGCTGGCATGCCGATCGATC

Таблица 2. Влияние ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера на почечную микроциркуляцию при постконтрастном остром повреждении почек у крыс ($M \pm t$)

Экспериментальная группа ($n = 10$)	Показатель микроциркуляции почек
Интактные	$913,8 \pm 70,9$
Постконтрастное острое повреждение почек	$436,2 \pm 61,1^x$
Коррекция дапаглифлозином, 0,5 мг/кг	$572,7 \pm 39,4^x$
Коррекция дапаглифлозином, 1 мг/кг	$696,7 \pm 56,8^{x,y}$
Коррекция эмпаглифлозином, 1 мг/кг	$606,2 \pm 32,9^{x,y}$
Коррекция эмпаглифлозином, 2 мг/кг	$718,1 \pm 45,3^{x,y}$
Коррекция канаглифлозином, 8,6 мг/кг	$584,9 \pm 31,5^{x,y}$
Коррекция канаглифлозином, 25,7 мг/кг	$725,7 \pm 59,1^{x,y}$

Примечание:

^x $p < 0,05$ при сравнении с группой интактных животных;^y $p < 0,05$ при сравнении с группой крыс с постконтрастным острым повреждением почек.

ническую болезнь почек [15]. Кроме того, VEGF-A, является одним из генов, находящихся под транскрипционным контролем гипоксией-индуцированного фактора 1 α , что также косвенно свидетельствует об его активации при применении глифлозинов второго типа при моделировании ишемии-реперфузии.

Однако, несмотря на подтверждение реализации нефропротективных эффектов дапаглифлозина, канаглифлозина и эмпаглифлозина через систему гипоксией-индуцированного фактора 1 α , имеются сведения о том, что в условиях моделирования хронической болезни почек, экспрессия данного фактора под действием глифлозинов, напротив, снижалась. Так, лусеоглифлозин подавлял стимулированную гипоксией экспрессию белка HIF-1 α в эпителиальных клетках проксимальных канальцев почек человека, а также уменьшал положительное окрашивание на HIF-1 α коркового вещества почек у мышей с сахарным диабетом и признаками диабетической нефропатии [3].

Другим важным повреждающим звеном патогенеза постконтрастного ОПП является воспаление [5]. Одним из начальных стимулов воспалительного ответа на введение контраста является нет глагола ядерный фактор каппа В и связанное с его активацией образование активных форм кислорода. Так, йогексол и урографин активировали субъединицу р65 в эпителиальных клетках проксимальных канальцев почек человека [5]. Это исследование позволяет сделать предположение о том, что экспрессия провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-6 и моноцитарный хемотактантный белок-1, опосредуется активацией NF- κ B.

В нашем исследовании продемонстрировано, что дапаглифлозин, канаглифлозин и эмпаглифлозин дозозависимо предупреждают стимулированное контрастом повышение экспрессии ядерного фактора каппа В. Предшествующие исследования также подтверждают достижение защитных свойств данной группы через реализацию противовоспалительных эффектов. Так, эмпаглифлозин вызывал снижение индуцирован-

ной высоким уровнем глюкозы экспрессии толл-подобного рецептора 4 типа и интерлейкина-6 в дополнение к подавлению ДНК-связывающей активности NF- κ B в клетках проксимальных канальцев почек человека, инкубируемых в среде с высоким содержанием глюкозы [12]. Кроме того, сообщалось, что канаглифлозин также подавляет экспрессию воспалительных цитокинов в эндотелиальных клетках сосудов путем регулирования киназы IkB/I κ B/NF- κ B сигнального пути через АМФ-активируемую протеинкиназу [9].

Таким образом, полученные данные демонстрируют один из возможных путей предупреждения постконтрастного острого повреждения почек через систему гипоксией-индуцированного фактора и ядерного фактора каппа В, характерные для ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа. Необходимы дополнительные исследования для изучения механизмов реализации указанных защитных эффектов.

ВЫВОДЫ

1. Глифлозины (дапаглифлозин в дозах 0,5 и 1 мг/кг, канаглифлозин в дозах 8,6 и 25,7 мг/кг, эмпаглифлозин в дозах 1 и 2 мг/кг) снижают концентрацию сывороточного креатинина и мочевины в среднем на 17 – 27%, $p \leq 0,05$ по сравнению с группой крыс с постконтрастным острым повреждением почек.

2. Глифлозины (дапаглифлозин в дозах 0,5 и 1 мг/кг, канаглифлозин в дозах 8,6 и 25,7 мг/кг, эмпаглифлозин в дозах 1 и 2 мг/кг) способствуют росту скорости клубочковой фильтрации в среднем в 2,4 – 4,3 раза, $p \leq 0,01$ и снижению фракционной экскреции натрия в среднем на 66 – 76 %, $p \leq 0,01$ по сравнению с группой крыс с постконтрастным острым повреждением почек.

3. Механизм реализации нефропротективного действия глифлозинов при моделировании постконтрастного острого повреждения почек, по-видимому связан с активацией экспрессии HIF-1 α и снижением экспрессии NF- κ B в клетках различных структурных элементов почек.

ЛИТЕРАТУРА

1. О. А. Пученкова, С. В. Надеждин, В. О. Солдатов и др., *Фармация и фармакология*, № 2, 100z111 (2020); doi: 10.19163 / 2307-9266-2020-8-2-100-111.
2. T. Barrett, A. Khwaja, C. Carmona, *Clin. Radiol.*, **76**(3), 193 – 199 (2021); doi: 10.1016 / j.crad.2020.08.039.
3. R. Bessho, Y. Takiyama, T. Takiyama, et al., *Sci. Rep.*, № 9, 14754 (2019); doi: 10.1038 / s41598-019-51343-1.
4. V. Elagin, O. Bratchikov, M. Zatolokina, *Research Results in Pharmacol.*, **4**(4), 29 – 40 (2018); doi:10.3897 / rrpharmacology.4.31846.
5. X. F. Guan, Q. J. Chen, X. C. Zuo, et al., *DNA Cell Biol.*, **36**(1), 67 – 76 (2017); doi: 10.1089 / dna.2016.3463.
6. M. T. James, S. M. Samuel, M. A. Manning, et al., *Circ. Cardiovasc. Interv.*, № 6, 37 – 43 (2013); doi: 10.1161 / CIRCINTERVENTIONS. 112.974493.
7. D. A. Kostina, T. G. Pokrovskaya, V. Y. Poltev, *Research Results in Pharmacol.*, **7**(1), 1 – 19 (2021); doi:10.3897 / rrpharmacology.7.63059.
8. W. H. Li, L. Wang, H. Y. He, et al., *Exp. Ther. Med.*, **12**(5), 3175 – 3180 (2016); doi: 10.3892 / etm.2016.3779.
9. S. J. Mancini, D. Boyd, O. J. Katwan, et al., *Sci. Rep.*, **8**(1), 5276 (2018); doi: 10.1038 / s41598-018-23420-4.
10. A. R. Ndibalema, D. Kabuye, S. Wen, et al., *Diabetes Metab. Syndr. Obes.*, № 13, 1953 – 1967 (2020); doi: 10.2147 / DMSO. S243170.
11. B. L. Neuen, T. Young, H. J. L. Heerspink, et al., *Lancet Diabetes Endocrinol.*, **7**(11), 845 – 854 (2019); doi:10.1016 / S2213-8587(19)30256-6.
12. U. Panchapakesan, K. Pegg, S. Gross, et al., *PLoS One*, **8**(2), e54442 (2013); doi: 10.1371 / journal.pone.0054442.
13. K. K. Shramenko, G. A. Gorodnik, V. P. Shano, et al., *Research Results in Pharmacol.*, **4**(2), 95 – 104 (2018); doi: 10.3897 / rrpharmacology.4.28542.
14. O. Toprak, *Am. J. Med. Sci.*, **34**(4), 283 – 290 (2007); doi: 10.1097 / maj.0b013e318068ddff9.
15. Y. Zhang, D. Nakano, Y. Guan, et al., *Kidney Int.*, **94**(3), 524 – 535 (2018); doi: 10.1016 / j.kint.2018.05.002.

Поступила 17.11.21

SODIUM-GLUCOSE COTRANSPORTER INHIBITORS IMPROVE THE SAFETY PROFILE OF IODINE-CONTAINING CONTRAST AGENTS IN EXPERIMENT

V. Yu. Poltev, M. V. Pokrovskii, and D. A. Kostina

Belgorod National Research University, ul. Pobedy 85, Belgorod, 308015 Russia

One type of pharmacological interventions aimed at reducing the risk of acute kidney injury development are the sodium-glucose cotransporter inhibitors of type 2, which have confidently demonstrated nephroprotective properties under various clinical situations in numerous studies. In the present work, we have studied the possibility of pharmacological correction of post-contrast acute kidney injury by preliminary inhibition of the sodium-glucose cotransporter type 2. It was found that prophylactic administration of dapagliflozin, canagliflozin and empagliflozin in doses of 0.5 – 1, 8.6 – 25.7 and 1 – 2 mg/kg to male rats resulted in a dose-dependent decrease in the severity of post-contrast acute kidney injury. This conclusion was made on the basis of a decrease in the concentration of serum creatinine and urea on the average by 17 – 27% (p 0.05), increase in the glomerular filtration rate on the average by 2.4 – 4.3 times (p 0.01), and decrease in the fractional sodium excretion on the average by 66 – 76% (p 0.01). The mechanism of realization of the nephroprotective action of sodium-glucose cotransporter inhibitors is apparently associated with the activation of HIF-1 α expression and decrease in NF- κ B expression in cells of various structural elements of the kidneys.

Keywords: acute kidney injury; iodinated contrast agents; sodium-glucose cotransporter inhibitors; dapagliflozin; canagliflozin; empagliflozin; rats.