

Натрий-глюкозный котранспортер 1: роль в патогенезе сахарного диабета 2 типа и других заболеваний и потенциальная мишень для терапевтического воздействия

В.М. Плахотняя¹, Е.Ю. Мартынова², Ю.Е. Потешкин, к.м.н.¹

Адрес для переписки: Виктория Михайловна Плахотняя, vplahotnyaya@gmail.com

Для цитирования: Плахотняя В.М., Мартынова Е.Ю., Потешкин Ю.Е. Натрий-глюкозный котранспортер 1: роль в патогенезе сахарного диабета 2 типа и других заболеваний и потенциальная мишень для терапевтического воздействия. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (2): 42–54.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-2-42-54

В метаболизме глюкозы важную роль играют белки-переносчики, обеспечивающие ее трансмембранное перемещение. Транспортеры глюкозы семейства ГЛЮТ отвечают за ее облегченную диффузию, а натрий-глюкозные котранспортеры (НГЛТ) – за активное перемещение против градиента концентрации. На сегодняшний день наиболее изученными белками-переносчиками из семейства НГЛТ являются котранспортеры 1 и 2 (НГЛТ-1 и НГЛТ-2). НГЛТ-2 экспрессируются преимущественно в почках и обеспечивают реабсорбцию глюкозы из мочи. Данные белки являются мишенью современных сахароснижающих препаратов – ингибиторов НГЛТ-2. НГЛТ-1 в отличие от котранспортеров 2 экспрессируются во многих тканях. Они могут быть представлены и внутри клеток, и на мембранах клеток почек, тонкой кишки и миокарда. Функциональные особенности и роль НГЛТ-1 в этих органах уже хорошо изучены, в том числе у лиц с сахарным диабетом (СД) 2 типа. Показано, что с повышенной активностью НГЛТ-1 у пациентов с СД 2 типа может быть связано не только недостижение оптимального гликемического контроля, но и повреждение почек и миокарда. Именно поэтому способность препарата ингибировать НГЛТ-1 наряду с ингибированием НГЛТ-2 может иметь важное значение при выборе сахароснижающей терапии. Данный обзор посвящен описанию локализации, функции белков-переносчиков НГЛТ-1 в разных органах и тканях, их роли в норме и при СД 2 типа, а также рассмотрению их в качестве потенциальной мишени для фармакологического вмешательства при СД 2 типа.

Ключевые слова: переносчики глюкозы, натрий-глюкозный котранспортер 1, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2, сахарный диабет 2 типа, канаглифлозин

Введение

Гомеостаз глюкозы имеет важнейшее значение для здоровья человека, так как глюкоза является основным источником энергии для всех органов и тканей, особенно для головного мозга. В физиологических условиях глюкоза выполняет функцию облигатного энергетического субстрата для головного мозга, который практически не может использовать альтернативные виды «топлива». Нервные клетки не способны синтезировать глюкозу или хранить ее значительное количество в виде гликогена, поэтому для нормально функционирования головного мозга требуется не-

прерывное поступление глюкозы из кровотока [1, 2]. В норме в течение дня наблюдаются небольшие колебания уровня глюкозы, которые отражают физиологическую реакцию организма в ответ, например, на прием углеводов с пищей, физическую активность или эмоциональный стресс. Слишком низкие и, наоборот, высокие ее уровни оказывают неблагоприятное влияние на организм. Гипогликемия в первую очередь вызывает дефицит энергии в головном мозге, что приводит к развитию его функциональной недостаточности [2]. Гипергликемия является основным признаком сахарного диабета (СД) и важнейшим



фактором развития его осложнений. Таким образом, важно поддерживать уровень глюкозы в пределах нормальных значений [1].

В гомеостазе глюкозы участвуют не только инсулин и глюкагон, но и другие гормоны, а также адипокины [3]. Важную роль в метаболизме глюкозы играют и белки-переносчики, которые обеспечивают ее трансмембранное перемещение. Белками-переносчиками в клетках млекопитающих являются глюкозные транспортеры (ГЛЮТ) и натрий-глюкозные котранспортеры нескольких типов. Белки семейства ГЛЮТ облегчают диффузию глюкозы, в то время как белки семейства НГЛТ осуществляют активный транспорт D-глюкозы/галактозы и ионов натрия [1, 4, 5]. Движущей силой для активного транспорта глюкозы через белки-переносчики НГЛТ становится концентрационный градиент натрия.

Гипотезу о натрий-глюкозном котранспорте впервые выдвинул Боб Крейн на симпозиуме по мембранному транспорту и метаболизму, состоявшемся в Праге в 1960 г. Ученый описал схему совместного переноса глюкозы и ионов натрия через мембрану щеточной каемки тонкой кишки. Позднее эта гипотеза была подтверждена и расширена в контексте трансэпителиального транспорта не только в кишечнике, но и в других органах и тканях.

С момента клонирования натрий-глюкозного котранспортера 1 (НГЛТ-1) в 1987 г. началось активное изучение строения и функции белков-переносчиков семейства НГЛТ и их роли в поддержании состояния здоровья и развитии различных заболеваний.

На сегодняшний день достигнуты впечатляющие успехи в исследовании генетики, молекулярной биологии, биохимии, биофизики и структуры белков НГЛТ [5]. Наиболее изученными среди них являются НГЛТ-1 и НГЛТ-2. Согласно опубликованным данным, НГЛТ-2 экспрессированы преимущественно в почках, в то время как тканевая экспрессия НГЛТ-1 практически повсеместна [4, 5]. Роль НГЛТ-2 в норме и при патологии (например, при сахарном диабете или семейной почечной глюкозурии) хорошо изучена, однако о роли НГЛТ-1 знают гораздо меньше.

В данной статье подробно рассматривается функция белков-переносчиков НГЛТ-1 в различных органах и тканях, а также их роль в качестве потенциальной мишени для фармакологического вмешательства при СД 2 типа и других заболеваниях.

Представленность натрий-глюкозного котранспортера 1 в разных органах и тканях и эффекты его ингибирования

Кишечник

НГЛТ-1 является основным кишечным транспортером глюкозы [4, 6]. Большую часть глюкозы организм получает с углеводами пищи. Поступившие в желудочно-кишечный тракт углеводы расщепляются с помощью кишечных ферментов до моносахаридов, которые затем поглощаются ворсинками тонкой кишки. В тонкой кишке НГЛТ-1 локализованы на щеточной каемке энтероцитов и принимают участие в абсорб-

ции глюкозы/галактозы в кровотоки [6, 7]. После того как натрий и глюкоза через НГЛТ-1 поступают внутрь энтероцита, они транспортируются к базальной мембране клетки и поступают в кровоток через локализованные на ней каналы – K^+/Na^+ -аденозинтрифосфатазу (АТФаза) и ГЛЮТ-2 соответственно [6]. Важно отметить, что в кишечнике НГЛТ-1 локализованы не только на апикальной мембране энтероцитов, но и внутри клетки, в субапикальных отделах клетки. Полагают, что расположение НГЛТ-1 во внутриклеточных пузырьках обеспечивает быстрое увеличение количества белков-переносчиков при поступлении в просвет тонкой кишки глюкозы. Повышение количества НГЛТ-1 является физиологической реакцией на увеличение концентрации глюкозы в кишечнике для обеспечения ее эффективного всасывания [6]. У пациентов с СД 2 типа экспрессия НГЛТ-1 на щеточной каемке энтероцитов повышена в 4,3 раза по сравнению со здоровыми лицами, в связи с чем поглощение энтероцитами глюкозы происходит в 3,3 раза быстрее, что обуславливает выраженные постпрандиальные пики гликемии [8]. Блокада НГЛТ-1 поможет смягчить постпрандиальные подъемы уровня глюкозы, уменьшить вариабельность гликемии и улучшить гликемический контроль у пациентов с СД 2 типа, что и было показано в исследованиях с использованием препарата канаглифлозин [9, 10].

Канаглифлозин имеет сродство не только с НГЛТ-2, но и с НГЛТ-1. Соотношение констант ингибирования НГЛТ-2/НГЛТ-1 приблизительно равно 1:200. Это означает, что для ингибирования НГЛТ-2 нужна меньшая концентрация канаглифлозина, чем для ингибирования НГЛТ-1. При приеме канаглифлозина в терапевтической дозе создается достаточная концентрация для одновременной блокады НГЛТ-2 и НГЛТ-1. Соотношение констант ингибирования НГЛТ-2/НГЛТ-1 у селективных ингибиторов НГЛТ-2 на порядок выше, например у эмпаглифлозина 1:2500. Как следствие, в терапевтических дозах эти препараты не ингибируют НГЛТ-1 в той же степени, что и канаглифлозин [11]. В рамках клинических исследований было доказано, что транзитное ингибирование НГЛТ-1 при приеме канаглифлозина, особенно в дозе 300 мг, значительно снижало пики постпрандиальной гликемии за счет задержки абсорбции глюкозы в кишечнике в первые два часа после приема пищи как у здоровых лиц [9], так и у пациентов с СД 2 типа [10]. Через два – четыре часа после еды отмечалось постепенное увеличение всасывания глюкозы, в результате чего не происходило ее мальабсорбции [9]. Этот эффект не наблюдался при приеме других препаратов из класса ингибиторов НГЛТ-2. Согласно результатам рандомизированного двойного слепого перекрестного исследования с участием 54 здоровых лиц, проведенного S. Sha и соавт., значимое снижение вариабельности уровня глюкозы в плазме крови после еды относительно исходных показателей наблюдалось при приеме 300 мг канаглифлозина, такого эффекта не отмечалось при при-

менении дапаглифлозина в дозе 10 мг [12]. Данное исследование продемонстрировало важную роль НГЛТ-1 в регуляции постпрандиальной гликемии и позволило рассматривать его в качестве новой мишени для фармакологического воздействия при комплексном лечении СД 2 типа.

Обнаружение НГЛТ-1 в К- и L-клетках тонкой кишки, секретирующих глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид (ГИП) и глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1), также имело важное биомедицинское значение. Фармакологическая блокада НГЛТ-1 потенциально может влиять на глюкозозависимую секрецию этих энтерогормонов. Необходимо отметить, что I. Vrhovac и соавт. выявили экспрессию белков НГЛТ-1 во внутриклеточных везикулах только в части К- и L-клеток. Эта гетерогенность может указывать на наличие нескольких субпопуляций или разные функциональные состояния К- и L-клеток [6, 7]. Клиническое значение неоднородности клеточных популяций только предстоит выяснить. Однако уже сегодня есть представление об эффектах временной блокады НГЛТ-1 на глюкозозависимую секрецию ГИП и ГПП-1. Так, T. Nira и соавт. в ходе изучения влияния канаглифлозина на продукцию инкретинов у крыс с ожирением установили, что пероральное введение канаглифлозина одновременно с нагрузкой глюкозой увеличивало уровень общего и активного ГПП-1 и снижало уровень общего и активного ГИП в портальной системе уже через 15 минут. При этом в исследованиях *in vitro* канаглифлозин напрямую не влиял на высвобождение ГПП-1. Полученные результаты позволили предположить, что пероральное введение канаглифлозина подавляет секрецию ГИП за счет ингибирования

НГЛТ-1 в верхних отделах кишечника. В свою очередь ингибирование абсорбции глюкозы в проксимальных отделах тонкой кишки увеличивало концентрацию глюкозы в дистальном отделе тонкой кишки, где локализуются L-клетки, секретирующие ГПП-1. Был сделан вывод, что повышение секреции ГПП-1 при приеме канаглифлозина может быть обусловлено увеличением доставки глюкозы в нижний отдел тонкой кишки [13].

Установлено также, что бактерии, населяющие дистальный отдел тонкой кишки, метаболизируют глюкозу до короткоцепочечных жирных кислот, которые являются сильными стимуляторами секреции L-клетками ГПП-1 [6, 7].

Кишечные эффекты блокады НГЛТ-1 на метаболический контроль у пациентов с СД 2 типа представлены на рис. 1.

Описанное выше дифференцированное влияние канаглифлозина на уровень инкретинов может обеспечивать дополнительное преимущество при лечении пациентов с СД 2 типа и сопутствующим ожирением [13]. Известно, что снижение инкретинового эффекта, в основном за счет сокращения выработки ГПП-1 при неизменной секреции ГИП, у пациентов с ожирением, нарушенной толерантностью к глюкозе и СД 2 типа является одним из механизмов нарушения секреции инсулина. Поэтому у больных СД 2 типа препараты, оказывающие влияние на синтез инкретинов, имеют потенциальное преимущество перед препаратами без указанного эффекта. Особенно это касается ГПП-1, который помимо прямого глюкозозависимого эффекта на секрецию инсулина обладает множественными положительными эффектами в отношении различных органов



Рис. 1. Схема кишечных эффектов блокады НГЛТ-1



и тканей [14]. В частности, ГПП-1 ингибирует секрецию глюкагона как непосредственно за счет прямого воздействия на α -клетки поджелудочной железы, так и опосредованно за счет увеличения синтеза инсулина и соматостатина. Это свойство ГПП-1 имеет крайне важное значение для пациентов с СД 2 типа, у которых часто наблюдаются гиперглюкагонемия и ослабление супрессивного влияния гипергликемии на синтез и секрецию данного гормона. Кроме того, ГПП-1 способен оказывать положительное центральное воздействие. Он стимулирует центры, регулирующие аппетит и энергозатраты, что способствует снижению аппетита и более быстрому наступлению чувства насыщения, а значит, снижению массы тела [15].

Важно отметить, что у пациентов с СД 2 типа отмечается уменьшение секреции ГПП-1, при этом его инсулинотропный эффект остается неизменным.

В отношении ГИП на сегодняшний день получены противоречивые данные. Большинство авторов указывают на уменьшение инсулинотропного действия ГИП вне зависимости от его уровня в плазме крови у пациентов с СД 2 типа [14]. ГИП оказывает противоположное ГПП-1 влияние на центры голода и насыщения в головном мозге – повышает аппетит и замедляет наступление чувства насыщения. Неоднозначные данные получены и о влиянии ГИП на секрецию глюкагона. В частности, одни исследователи сообщают о том, что ГИП стимулирует секрецию глюкагона, другие – об отсутствии такого эффекта [15].

Снижение продукции ГИП при ингибировании кишечных НГЛТ-1 не сопровождается существенным негативным влиянием на метаболический контроль у пациентов с СД 2 типа, особенно при сохранении и даже повышении секреции ГПП-1.

Таким образом, эффекты канаглифлозина на секрецию ГИП и ГПП-1 в целом можно считать положительными и имеющими важное клиническое значение. Однако для подтверждения результатов, полученных в экспериментах на животных, необходимо проведение клинических исследований.

Почки

Глюкоза, находящаяся в плазме крови, свободно проходит через клубочковый фильтр в пространство Боумена – Шумлянскового вместе с водой, электролитами, мочевиной и другими низкомолекулярными веществами [16, 17]. Так, в первичную мочу за сутки поступает около 180–200 г отфильтрованной глюкозы [16, 17]. Для предотвращения потери такого количества важного энергетического субстрата в проксимальном отделе почечных канальцев предусмотрен механизм реабсорбции глюкозы [7, 16–18]. Реабсорбция глюкозы осуществляется с помощью активного котранспорта глюкозы и натрия через белки-переносчики семейства НГЛТ, расположенные на апикальной мембране эпителиоцитов почечных канальцев. В сегментах S1 и S2 локализованы НГЛТ-2 – основные транспортеры глюкозы в почках, отвечающие за

реабсорбцию 90% отфильтрованной глюкозы. После поступления внутрь клеток почечного эпителия глюкоза с помощью НГЛТ-2 по механизму облегченной диффузии проходит через белки-транспортеры ГЛЮТ-2 базолатеральной мембраны в плазму крови. Аналогичным образом происходит трансмембранный перенос глюкозы в сегменте S3 проксимального почечного канальца. В данном случае за транспорт глюкозы через апикальную мембрану отвечают НГЛТ-1. В норме в этом отделе почечных канальцев происходит реабсорбция оставшихся 10% глюкозы. Такой двухэтапный процесс реабсорбции обеспечивает полное всасывание глюкозы (при гликемии < 10 ммоль/л) к тому моменту, когда фильтрат достигает конца проксимального канальца [8, 16–18]. В норме этот механизм предотвращает потерю глюкозы, жизненно необходимой для работы всех систем организма, в первую очередь головного мозга [1].

У пациентов с СД 2 типа количество НГЛТ-2 и ГЛЮТ-2 в почках увеличивается многократно, и белки-переносчики начинают захватывать больше глюкозы, что способствует развитию гипергликемии [19]. Признаком увеличения количества транспортеров глюкозы в почках является повышение почечного порога гликемии, который у пациентов с СД 2 типа в среднем может достигать 13,8 ммоль/л [20]. Так физиологический процесс реабсорбции глюкозы у больных СД 2 типа становится патологическим. Патологическая реабсорбция является одним из звеньев поддержания высокого уровня глюкозы в крови. На это звено направлено действие ингибиторов НГЛТ-2, которые блокируют белки-транспортеры НГЛТ-2 и обеспечивают инсулиннезависимое сахароснижающее действие, а также способствуют некоторому снижению массы тела за счет выведения глюкозы с мочой [21]. Однако при блокировании НГЛТ-2 проксимального извитого канальца их функцию реабсорбции глюкозы берут на себя белки-переносчики НГЛТ-1, которые в данном случае могут захватывать до 30–45% глюкозы из первичной мочи. Это объясняет парадоксально низкий эффект (уменьшение реабсорбции глюкозы на 30–50% при ожидаемых > 80%) селективных ингибиторов НГЛТ-2 [22, 23].

В связи со сказанным ранее при лечении пациентов с СД 2 типа одновременная блокада НГЛТ-2 и НГЛТ-1 может иметь потенциальное преимущество перед селективным ингибированием только НГЛТ-2. Данную гипотезу подтверждают результаты экспериментальных и клинических исследований. Например, в работе V. Sokolov и соавт. ингибирование НГЛТ-1 почечных канальцев канаглифлозином способствовало дополнительной экскреции глюкозы с мочой (порядка 10% от суточной), чего не наблюдалось на фоне применения дапаглифлозина или эмпаглифлозина. Это различие было обусловлено способностью препаратов блокировать НГЛТ-1 (наибольшая у канаглифлозина). Исследование было выполнено на модели количественной системной фармакологии почечной фильтрации глюкозы, НГЛТ-опосредованной реабсорбции и экскреции глюкозы с мочой [24].

Способность канаглифлозина более эффективно увеличивать экскрецию глюкозы с мочой также была продемонстрирована в исследовании S. Sha и соавт. [12]. Уровень суточной экскреции глюкозы с мочой при применении 300 мг канаглифлозина был на 26% выше, чем при приеме 10 мг дапаглифлозина [12].

На настоящий момент времени прямого сравнения эффектов разных ингибиторов НГЛТ-2 на экскрецию глюкозы с мочой у пациентов с СД 2 типа не проводилось, однако можно предположить, что дополнительное ингибирование НГЛТ-1 может обеспечивать некоторое преимущество в достижении лучшего метаболического контроля, в том числе за счет влияния на почки.

В ходе исследований на животных моделях была открыта экспрессия НГЛТ-1 в области macula densa (MD) и их роль в прогрессировании гиперфильтрации [25], которая является важнейшим фактором прогрессирования диабетической нефропатии [26]. Согласно сосудистой теории развития гиперфильтрации, повышенная экспрессия НГЛТ-2 в проксимальных канальцах усиливает реабсорбцию глюкозы и натрия, что приводит к снижению доставки натрия к клеткам MD. Это в свою очередь подавляет действие тубулогломерулярной обратной связи (ТГОС) и приводит к расширению афферентных артериол, увеличению гидростатического давления в капиллярах клубочков и скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Ингибирование НГЛТ-2 способствует восстановлению ТГОС в нефроне, а также снижению гиперфильтрации и гломерулярной гипертензии. Однако, если глюкоза не была полностью реабсорбирована в проксимальном почечном канальце (например, при гипергликемии, превышающей почечный порог глюкозы у пациентов с СД, или при приеме ингибиторов НГЛТ-2), она захватывается НГЛТ-1 плотного пятна. Поступление глюкозы в клетки MD, опосредованное НГЛТ-1, увеличивает активность синтазы оксида азота (NO-синтазы).



Рис. 2. Роль оси НГЛТ-1 – NO-синтаза – тубулогломерулярная обратная связь в macula densa в развитии клубочковой гиперфильтрации

Повышенное образование NO в области плотного пятна приводит к подавлению ТГОС и расширению афферентной артериолы с последующим повышением гидростатического капиллярного давления в почечных клубочках и прогрессированием гиперфильтрации (рис. 2). Ингибирование НГЛТ-1 нивелирует эти эффекты: снижается активность NO-синтазы, восстанавливается ТГОС, уменьшается риск развития гиперфильтрации и почечного повреждения [25, 27].

Таким образом, одновременная блокада НГЛТ-1 и НГЛТ-2 может предотвратить индуцированную внутриканальцевой гипергликемией инактивацию MD-ТГОС и, следовательно, снижение клубочковой гиперфильтрации при СД.

Для подтверждения роли НГЛТ-1 в развитии гиперфильтрации у пациентов с СД 2 типа и определения долгосрочной эффективности и терапевтического потенциала вмешательств, направленных на НГЛТ-1, необходимо проведение хорошо спланированных исследований [27].

Миокард

Не так давно было установлено, что кардиомиоциты (КМЦ) человека экспрессируют на своей поверхности НГЛТ-1 [6, 28, 29]. Кроме того, некоторые авторы указывают, что в сердце человека НГЛТ-1 экспрессируют эндотелиоциты мелких сосудов [6]. В отличие от НГЛТ-1 котранспортеры 2 не обнаруживаются в миокарде ни у здоровых лиц, ни у лиц с СД 2 типа [28]. Важно отметить, что в норме поступление глюкозы в КМЦ преимущественно осуществляется с помощью белков семейства ГЛЮТ, в том числе инсулинзависимого ГЛЮТ-4 [30], НГЛТ-1 не играет существенной роли в обеспечении трансмембранного транспорта глюкозы внутрь клеток [31]. Однако у пациентов с СД 2 типа количество НГЛТ-1 в кардиомиоцитах увеличивается и их роль в утилизации глюкозы значимо возрастает [31].

Вместе с глюкозой внутрь клетки проникает Na^+ (с каждым 1 ммоль глюкозы в КМЦ перемещается два иона натрия), что способствует повышению его внутриклеточной концентрации. Увеличение уровня внутриклеточного Na^+ приводит к перегрузке цитоплазмы КМЦ ионами Ca^{2+} за счет активации натрий-кальциевого транспортера. Ионы поступают в саркоплазматический ретикулум, а их высокая концентрация ассоциируется с повышением риска развития аритмии. В то же время увеличение концентрации Na^+ внутри КМЦ способствует усилению оксидативного стресса. Это происходит за счет активации митохондриального $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменника, способствующего снижению уровня Ca^{2+} в митохондриях. Уменьшение концентрации свободного кальция в митохондриях в свою очередь приводит к замедлению скорости образования восстановленного никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФН), необходимого для нейтрализации активных форм кислорода, которые образуются при работе митохондрий [29, 31, 32].

Клиническая значимость указанных выше изменений была продемонстрирована в недавнем исследовании Н. Kondo и соавт., обнаруживших, что уровень экспрессии НГЛТ-1 в КМЦ коррелировал с выраженностью оксидативного стресса, факторами повреждения миокарда и уровнем провоспалительных маркеров. Оксидативный стресс в свою очередь способствовал апоптозу КМЦ и поддержанию хронического воспаления, что приводило к развитию миокардиального фиброза и сердечной дисфункции [28]. Снижение содержания Ca^{2+} в митохондриях также ассоциировалось с нарушением в цепи переноса электронов и, как следствие, энергетического баланса КМЦ за счет снижения выработки АТФ [33].

Фармакологическая блокада НГЛТ-1 снижает оксидативный стресс за счет активации АМФ-активируемой протеинкиназы (АМФК) КМЦ, что опосредует подавление НАДФН-оксидазы и обеспечивает значимый антиоксидантный эффект. Снижение оксидативного стресса наряду с повышением активности АМФК связано с восстановлением активности NO-синтазы, что приводит к повышению выработки NO. В совокупности эти механизмы способствуют подавлению воспалительной реакции, повышению выживаемости КМЦ и снижению миокардиального повреждения при СД 2 типа (рис. 3).

Н. Kondo и соавт. также установили, что двойной ингибитор НГЛТ-1 и НГЛТ-2 канаглифлозин подавлял активность НАДФН-оксидазы, увеличивал биодоступность тетрагидробиооптерина (кофактора NO-синтазы) и соответственно активность NO-синтазы [28]. Ученые также отметили снижение экспрессии провоспалительных и проапоптотических сигналов в КМЦ и повышение экспрессии генов сигнальных путей, отвечающих за выживаемость клеток. Важно отметить, что канаглифлозин вне зависимости от дозы достоверно уменьшал выраженность оксидативного стресса в КМЦ. В отличие от канаглифлозина селективный ингибитор НГЛТ-2 эмпаглифлозин не способствовал снижению оксидативного стресса в клетках миокарда.

Представленные результаты описывают важный НГЛТ-1-опосредованный механизм дополнительной кардиопротекции при применении препаратов с ингибирующей активностью в отношении этого ко-транспортера, например канаглифлозина [19].

Легкие

В легких человека НГЛТ-1 локализуется на поверхности альвеолоцитов 2 и внутри клеток Клара бронхиол [6, 34]. Обнаружение НГЛТ-1 именно в альвеолоцитах 2 позволило предположить, что эти белки-переносчики глюкозы могут участвовать в синтезе сурфактанта, обеспечивая данный процесс энергетическим субстратом. С учетом этой функции НГЛТ-1 в легких некоторые авторы высказывают опасение, что фармакологическая блокада переносчиков глюкозы может ухудшить продукцию сурфактанта [6]. Однако на настоящий момент времени не было получено подтверждения этого неблагоприятного эффекта ингибирования НГЛТ-1 на фоне

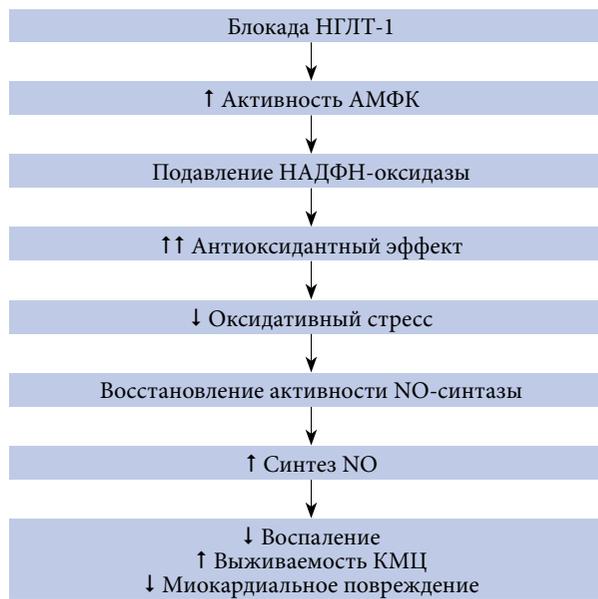


Рис. 3. Механизм кардиопротективного действия блокады НГЛТ-1

применения современных сахароснижающих препаратов из класса ингибиторов НГЛТ-2, в том числе неселективного канаглифлозина.

В исследованиях на животных моделях также показано, что НГЛТ-1 могут участвовать в регуляции объема поверхностной жидкости дыхательных путей (ASL) и обеспечении низких концентраций глюкозы в ASL [6, 34]. Известно, что глюкоза свободно диффундирует в ASL как через эпителиальную мембрану, так и параклеточным путем, однако в норме в ASL уровни глюкозы примерно в 12,5 раз ниже, чем в плазме крови. Относительно низкие концентрации глюкозы в ASL обеспечиваются за счет активного удаления глюкозы через трансмембранные переносчики глюкозы (НГЛТ-1, ГЛЮТ) против ее градиента концентрации, что способствует защите легких от инфекции. Как в исследованиях на животных моделях, так и в исследованиях гистологических препаратов легких человека было установлено, что захват глюкозы внутрь клеток с помощью НГЛТ-1 является основным механизмом апикального транспорта глюкозы из ASL в дистальных отделах дыхательных путей. На сегодняшний день нет точной информации о том, какие переносчики глюкозы участвуют в базолатеральном трансмембранном транспорте глюкозы в легких, однако некоторые авторы полагают, что эту функцию выполняют белки семейства ГЛЮТ [34].

Установлено, что при респираторных заболеваниях (например, при обострении хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), тяжелом течении бронхиальной астмы), а также при гипергликемии концентрация глюкозы в ASL повышается за счет увеличения скорости ее диффузии из плазмы крови [34]. Это может быть одной из причин большей подверженности пациентов с СД заражению респираторными инфекциями, часто вызываемыми

метициллин-резистентным *Staphylococcus aureus* (MRSA) или *Pseudomonas aeruginosa* [34, 35]. Известно, что *S. aureus* и *P. aeruginosa* используют глюкозу в качестве субстрата для размножения и роста [34]. В исследованиях на лабораторных животных показано, что повышение уровня глюкозы в ASL связано с увеличением пролиферации этих патогенов в легких [35, 36].

Кроме того, получены данные о том, что СД является фактором, предрасполагающим к заселению верхних отделов дыхательных путей золотистым стафилококком [37], и пациенты с плохим гликемическим контролем более восприимчивы к инфекции, вызванной MRSA [38]. У пациентов с ХОБЛ и сопутствующим СД гораздо чаще, чем у пациентов с ХОБЛ без диабета, в мокроте обнаруживаются грамотрицательные микроорганизмы [39].

В связи с тем что одним из ведущих факторов, ассоциированных с развитием респираторных инфекций, является высокая концентрация глюкозы в ASL, а за ее снижение отвечает в основном НГЛТ-1, Т. Oliveira и соавт. изучили роль активности этих белков-переносчиков глюкозы в легких на концентрацию глюкозы в ASL и бактериальную пролиферацию [35]. Для этого исследователи интраназально вводили здоровым крысам и крысам с СД физиологический раствор, изопротеренол (для увеличения активности НГЛТ-1) или флоризин (для ингибирования НГЛТ-1) и через два часа определяли концентрацию глюкозы и пролиферацию MRSA и *P. aeruginosa* в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ). Кроме того, иммуногистохимическим методом был проанализирован уровень экспрессии НГЛТ-1 на клетках альвеолярного эпителия. Согласно полученным результатам, у животных с диабетом изопротеренол стимулировал миграцию НГЛТ-1 к апикальной мембране альвеолярных клеток и снижал концентрацию глюкозы в БАЛ, тогда как неселективный ингибитор НГЛТ-1 и НГЛТ-2 флоризин, наоборот, увеличивал концентрацию глюкозы в БАЛ. Это сопровождалось изменением пролиферации MRSA *in vitro* и *P. aeruginosa* в БАЛ ($r = 0,9651$ и $r = 0,9613$ соответственно; $p < 0,05$). Авторы исследования сделали вывод о наличии связи между активностью НГЛТ-1, концентрацией глюкозы в ASL и легочной бактериальной пролиферацией, а также предположили, что у пациентов с СД повышенная активность НГЛТ-1 может предотвращать бактериальную пролиферацию, тогда как ингибирование НГЛТ-1 – повышать риск бактериальных инфекций [35].

Несомненно, переносить результаты этой экспериментальной работы на препараты, используемые у пациентов с СД 2 типа в клинической практике, нельзя. Во-первых, аналогичных работ, доказавших увеличение уровня глюкозы в ASL и бактериальной пролиферации при ингибировании НГЛТ-1, у людей проведено не было. Во-вторых, флоризин, используемый в исследовании Т. Oliveira и соавт. для снижения активности НГЛТ-1, значимо отличается по своим фармакодинамическим и фармакокинетическим

свойствам от современных ингибиторов НГЛТ-2, в том числе канаглифлозина [40].

На сегодняшний день не было опубликовано данных об увеличении риска развития респираторных инфекций при применении сахароснижающих препаратов из класса глифлозинов.

В исследовании А. Astrand и соавт. применение дапаглифлозина способствовало снижению роста и выживаемости бактерий в легких за счет снижения доступности глюкозы в ASL, что было связано с нормализацией уровней глюкозы в плазме крови [41]. Можно предположить, что эффект неселективных ингибиторов НГЛТ-2, в частности канаглифлозина, на пролиферацию и жизнеспособность бактерий в легких может быть аналогичным, так как важное значение имеет именно достижение целевой гликемии.

Полагаем, что оценка влияния канаглифлозина на транспорт глюкозы и абсорбцию жидкости в легких должна стать темой дальнейших научных исследований. Кроме того, еще предстоит изучить, какая из многочисленных функций клеток Клара зависит от НГЛТ-1-опосредованной доставки внутриклеточной глюкозы [34].

Трахея и бронхи

В недавних исследованиях на животных моделях было показано, что эпителиальные клетки трахеи и бронхов тоже экспрессируют НГЛТ-1 [6, 34]. С помощью НГЛТ-1, а также белков семейства ГЛЮТ поддерживаются низкие концентрации глюкозы в ASL. В отличие от легких преобладающими переносчиками глюкозы на мембранах эпителиальных клеток трахеи, бронхов и бронхиол являются ГЛЮТ [34]. Вопрос, экспрессируют ли клетки дыхательных путей человека НГЛТ-1, так же как у животных, остается открытым [6, 34]. Однако уже сегодня можно сделать заключение, что клинически значимого увеличения уровня глюкозы в ASL трахеи и бронхов при ингибировании НГЛТ-1 и, следовательно, риска инфицирования трахеи и бронхов ожидать не стоит [34].

Печень

Экспрессия НГЛТ-1 в желчных протоках печени впервые была обнаружена в исследованиях на лабораторных животных [42]. В 2015 г. I. Vrhovac и соавт. подтвердили наличие НГЛТ-1 в печени людей. У человека, так же как у крыс, НГЛТ-1 экспрессированы на апикальной мембране эпителиальных клеток желчных протоков и не обнаруживаются в гепатоцитах [6]. Благодаря этому НГЛТ-1 могут опосредованно регулировать реабсорбцию воды из желчи. В исследованиях на лабораторных животных было показано, что глюкоза поступает из гепатоцитов в желчь пассивно по градиенту концентрации, а затем реабсорбируется в желчных протоках за счет активного натрий-глюкозного котранспорта [43, 44]. Реабсорбция глюкозы в желчных протоках также обеспечивала осмотическую движущую силу для реабсорбции воды через аквапорины [45]. По мнению некоторых



авторов, этот механизм может объяснять нарушение оттока желчи и повышение риска развития холестаза у лиц с СД (рис. 4) [6].

На основании результатов экспериментальных работ было выдвинуто предположение, что обратимое ингибирование НГЛТ-1 может увеличить секрецию желчи и предотвратить развитие холестаза при СД 2 типа [6]. Однако для его подтверждения необходимо провести хорошо спланированные клинические исследования.

Поджелудочная железа

Эндокринная часть поджелудочной железы высокочувствительна к уровням гликемии, что позволяет тонко регулировать гомеостаз глюкозы в организме. За трансмембранный транспорт в клетках поджелудочной железы ответственны белки-переносчики семейства ГЛЮТ.

Недавно было обнаружено, что α -клетки островков Лангерганса у мышей и человека экспрессируют НГЛТ-1, обеспечивая натрий-зависимый транспорт глюкозы внутрь клеток, секретирующих глюкагон. В более ранних работах также сообщалось о наличии на поверхности α -клеток белков НГЛТ-2, однако в дальнейшем эти данные не получили подтверждения. Интересно, что более высокий уровень экспрессии НГЛТ-1 в α -клетках островков Лангерганса напрямую был связан с гиперсекрецией глюкагона в моделях диабета [46].

Эта особенность экспрессии белков семейства НГЛТ на поверхности α -клеток может лежать в основе различия влияния разных препаратов из класса ингибиторов НГЛТ-2 на секрецию глюкагона. Так, в нескольких клинических исследованиях было показано, что применение селективных ингибиторов НГЛТ-2 дапаглифлозина и эмпаглифлозина у пациентов с СД 2 типа сопровождалось повышением секреции глюкагона [47, 48]. В то же время прием неселективного канаглифлозина, наоборот, способствовал снижению концентрации глюкагона в плазме крови. Т. Suga и соавт. на основании результатов своей исследовательской работы сделали выводы о том, что данный эффект может быть обусловлен именно блокированием канаглифлозином НГЛТ-1 в α -клетках поджелудочной железы [46]. Вероятнее всего, повышение концентрации глюкагона при применении селективных ингибиторов НГЛТ-2 происходит компенсаторно в ответ на резкое снижение гликемии. Временная блокада НГЛТ-1 позволяет смягчить действие этого компенсаторного механизма [46]. Подтверждение этих экспериментальных данных недавно было получено в клиническом исследовании Т. Kadowaki и соавт. Добавление канаглифлозина к терапии ингибитором дипептидилпептидазы 4 не сопровождалось повышением уровня глюкагона у пациентов с СД 2 типа [49].

Слюнные железы

При изучении белков-переносчиков глюкозы в разных органах и тканях было выявлено, что на мем-

бранах эпителиальных клеток слюнных желез тоже присутствуют НГЛТ-1. Здесь они отвечают за реабсорбцию глюкозы и натрия и, как следствие, за уменьшение количества секретируемой в слюнные протоки воды.

В экспериментальных исследованиях на лабораторных животных с СД и артериальной гипертензией обнаружена повышенная экспрессия НГЛТ-1 на базолатеральной мембране клеток протоков слюнных желез [50, 51]. При этом отмечалось уменьшение количества НГЛТ-1 на поверхности миоэпителиоцитов околушной слюнной железы у крыс с СД, что могло затруднять отток слюны из-за снижения сократительной активности этих клеток [50]. В дальнейшем было установлено, что увеличение экспрессии НГЛТ-1 в ацинарных клетках слюнных желез у животных с СД или артериальной гипертензией снижало количество выделяемой слюны. Кроме того, было выявлено, что симпатическая стимуляция способствовала увеличению количества НГЛТ-1 на мембранах клеток слюнных протоков [51, 52].

Результаты указанных выше работ позволили выдвинуть гипотезу о том, что гипосаливация у лиц с СД и артериальной гипертензией может быть обусловлена увеличением экспрессии НГЛТ-1 (рис. 5) [53].



Рис. 4. Потенциальный механизм повышения риска развития холестаза, связанный с функцией белков-переносчиков НГЛТ-1, у пациентов с СД 2 типа

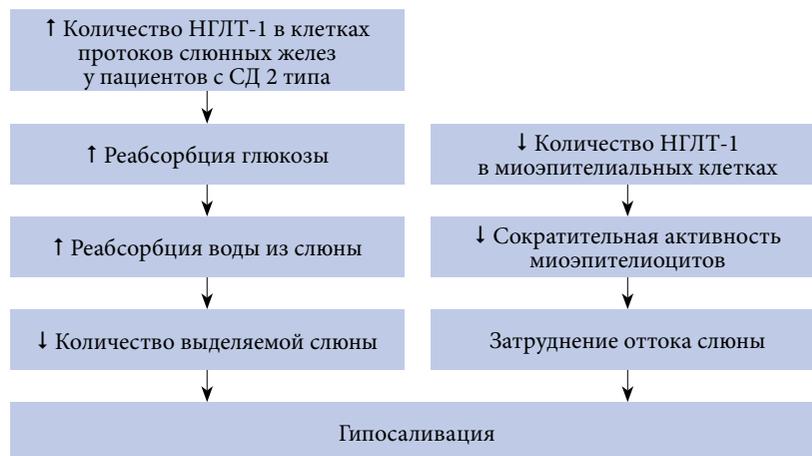


Рис. 5. Потенциальный механизм развития гипосаливации, связанный с экспрессией НГЛТ-1 в слюнных железах, у пациентов с СД 2 типа

Снижение слюноотделения способствует развитию заболеваний зубов, десен и слюнных желез [53]. К сожалению, на сегодняшний день нет данных клинических исследований о потенциально положительных эффектах временной фармакологической блокады НГЛТ-1 на саливацию у пациентов с СД 2 типа.

Матка

Для имплантации эмбриона требуется создание благоприятной среды в матке. Ключевым метаболическим изменением, которое происходит на ранних сроках беременности, является повышение содержания гликогена в эндометрии. Накопление гликогена требует предварительного поглощения глюкозы клетками. Гликоген в свою очередь необходим для обеспечения гистиотрофного питания плода на ранних сроках беременности. Децидуализация стромальных клеток эндометрия также требует поглощения повышенного уровня глюкозы. В связи с этим обеспечение трансмембранного переноса глюкозы является крайне важным для благоприятного исхода беременности.

Основными переносчиками глюкозы в эндометрии считаются белки семейства GLUT. Однако поглощение глюкозы посредством активного транспорта с помощью НГЛТ-1 также играет важную роль в процессах накопления внутриклеточной глюкозы, необходимой для обеспечения децидуализации эндометрия и синтеза гликогена.

В исследовании на лабораторных животных было показано снижение содержания гликогена в эндометрии, а также более мелкий размер помета и низкий вес при рождении от мышей с дефицитом НГЛТ-1 [54].

У пациенток с идиопатическим бесплодием отмечается значительное снижение GLUT-1 в клетках эндометрия [55].

Не так давно M.S. Salker и соавт. также выявили снижение экспрессии НГЛТ-1 во время окна имплантации у пациенток с привычным невынашиванием беременности по сравнению с контрольной группой [54]. На основании полученных результатов авторы сделали вывод, что относительный дефицит НГЛТ-1 в эндометрии человека при имплантации может predispose к ранней неудаче беременности и повышению риска акушерских осложнений, в том числе к задержке роста плода. Поэтому рекомендовано проявлять особую осторожность при назначении препаратов, ингибирующих активность НГЛТ-1, пациентам репродуктивного возраста с СД 2 типа как до зачатия, так и во время беременности [54].

Предстательная железа

НГЛТ-1 слабо экспрессируются в эпителиальных клетках здоровой предстательной железы. Однако их экспрессия значительно повышается не только в эпителиальных, но и в стромальных клетках простаты при доброкачественной гиперплазии и особенно при простатической интраэпителиальной неоплазии и раке предстательной железы. У пациентов с раком предстательной железы эпителиальные клетки также начинают экспрессировать НГЛТ-2 [56–58].

Обнаружение нового механизма поступления глюкозы внутрь раковых клеток, нуждающихся в больших количествах глюкозы для роста и выживания, открывает новую потенциальную точку приложения лекарственных средств, направленных на снижение жизнеспособности раковых клеток предстательной железы [56].

Еще в 2013 г. J. Ren и соавт. опубликовали результаты исследования, свидетельствующие о том, что снижение активности НГЛТ-1 его ингибитором (флоринсином) сенсбилизировало раковые клетки предстательной железы к лечению ингибиторами тирозинкиназы рецепторов эпидермального фактора роста [59].

На сегодняшний день активно изучаются потенциальные положительные эффекты ингибиторов НГЛТ-2 у пациентов с раком предстательной железы [58]. Например, в исследованиях *in vitro* канаглифлозин ингибировал пролиферацию и клоногенную выживаемость раковых клеток, а также способствовал увеличению эффективности химиотерапии доцетакселом и лучевой терапии. Стоит отметить, что дапаглифлозин не оказывал аналогичного действия, что может указывать на ключевое значение блокады НГЛТ-1, которая обеспечивает не только снижение захвата глюкозы раковыми клетками, но и ингибирование митохондриального дыхания, поддерживаемого комплексом I [58–60].

Представленные результаты заслуживают внимания и дальнейшего изучения в хорошо спланированных доклинических и клинических исследованиях.

Заключение

Белки-переносчики НГЛТ-1 представлены в разных органах и тканях человека и участвуют во многих физиологических и патологических процессах. На сегодняшний день хорошо изучена роль кишечных НГЛТ-1, в частности у пациентов с СД 2 типа. В связи с тем что у лиц с СД 2 типа количество и активность НГЛТ-1 в тонкой кишке значимо увеличиваются, эти белки-переносчики начинают поглощать больше глюкозы, обеспечивая выраженные постпрандиальные пики гликемии. Известно, что постпрандиальная гипергликемия ухудшает прогноз у пациентов с СД 2 типа вне зависимости от уровня глюкозы в крови натощак. Именно высокие показатели постпрандиальной глюкозы связаны с повышенным риском развития макрососудистых осложнений СД, сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин, поэтому при лечении пациентов с СД 2 типа крайне важно обращать внимание именно на значения глюкозы в крови после еды и включать в схемы лечения те препараты, которые способны оказывать влияние на выраженность постпрандиальных пиков, например на неселективные ингибиторы НГЛТ-2, которые обеспечивают одновременную блокаду НГЛТ-1 и НГЛТ-2.

Приведенные в статье данные свидетельствуют, что дополнительная блокада НГЛТ-1 канаглифлозином обеспечивает более плавное всасывание глюкозы из пищи, что позволяет сгладить постпрандиальные пики гликемии.



Наличие НГЛТ-1 в почечных канальцах может объяснить феномен меньшей эффективности селективных ингибиторов НГЛТ-2. При блокаде НГЛТ-2 в почке их функцию частично берет НГЛТ-1, увеличивая свой вклад в реабсорбцию глюкозы – с 10 до 30–50%. В связи с этим применение неселективных ингибиторов НГЛТ-2, например канаглифлозина, может обеспечить лучший гликемический контроль за счет более выраженного глюкозурического действия в дополнение к эффекту блокады кишечных НГЛТ-1.

Не исключено участие НГЛТ-1 в формировании клубочковой гиперfiltrации и прогрессировании диабетической нефропатии. НГЛТ-1, расположенные в области плотного пятна, потенциально могут регулировать сосудистый тонус. Так, при появлении глюкозы в почечных канальцах в области плотного пятна, например при выраженной гипергликемии или приеме ингибиторов НГЛТ-2, НГЛТ-1 обеспечивают захват глюкозы внутрь клеток МД с активацией каскада реакций, приводящих к расширению афферентной артериолы и повышению гиперfiltrации. Ингибирование НГЛТ-1 нивелирует эти эффекты, снижая выраженность клубочковой гиперfiltrации. С указанным механизмом могут быть связаны нефропротективные эффекты одного из ингибиторов НГЛТ-2 канаглифлозина, который активно применяется в нашей клинической практике. Однако для подтверждения этой гипотезы необходимо проведение дальнейших, хорошо спланированных клинических исследований.

Не меньший интерес вызывает роль НГЛТ-1 в миокарде пациентов с СД 2 типа. НГЛТ-1 практически не участвуют в транспорте глюкозы в норме, но становятся активными игроками в этом процессе при СД. Активный захват глюкозы КМЦ через НГЛТ-1 запускает ряд патологических путей, способствующих развитию оксидативного стресса, миокардиального фиброза и поддержанию хронического воспаления. Ингибирование НГЛТ-1 оказывает выраженный кардиопротективный эффект, связанный с подавлением перечисленных патологических процессов.

Изучение локализации и функции НГЛТ-1 в кишечнике, почках и миокарде помогло понять метаболические и органопротективные эффекты неселективных ингибиторов НГЛТ-2 (канаглифлозина). Новые данные о локализации и предположительной роли НГЛТ-1 в легких, печени, поджелудочной железе, эндометрии и других органах и тканях должны стать предпосылкой для проведения дальнейших клинических исследований, в том числе с участием лиц с СД 2 типа. Более подробное изучение физиологических и патологических функций этих белков-переносчиков может открыть новые возможности в ведении сопутствующих состояний у данной группы больных. ❁

Информация о финансовой поддержке работы

Независимая публикация.

Конфликт интересов

Авторы заявляют

об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Недосугова Л.В. Роль эндокринной системы в поддержании гомеостаза глюкозы в норме и при патологии. РМЖ. Медицинское обозрение. 2021; 5 (9): 586–591.
2. Cryer P.E. Hypoglycemia, functional brain failure, and brain death. J. Clin. Invest. 2007; 117 (4): 868–870.
3. Ludwig B., Barthel A., Reichel A., et al. Modulation of the pancreatic islet-stress axis as a novel potential therapeutic target in diabetes mellitus. Vitam. Horm. 2014; 95: 195–222.
4. Bays H. From victim to ally: the kidney as an emerging target for the treatment of diabetes mellitus. Curr. Med. Res. Opin. 2009; 25 (3): 671–681.
5. Wright E.M., Loo D.D.F., Hirayama B.A. Biology of human sodium glucose transporters. Physiol. Rev. 2011; 91 (2): 733–794.
6. Vrhovac I., Balen Eror D., Klessen D., et al. Localizations of Na⁺-D-glucose cotransporters SGLT1 and SGLT2 in human kidney and of SGLT1 in human small intestine, liver, lung, and heart. Pflugers Arch. 2015; 467 (9): 1881–1898.
7. Wright E.M. Renal Na⁽⁺⁾-glucose cotransporters. Am. J. Physiol. Renal. Physiol. 2001; 280 (1): 10–18.
8. Dyer J., Wood I.S., Palejwala A., et al. Expression of monosaccharide transporters in intestine of diabetic humans. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2002; 282 (2): G241–248.
9. Polidori D., Sha S., Mudaliar S., et al. Canagliflozin lowers postprandial glucose and insulin by delaying intestinal glucose absorption in addition to increasing urinary glucose excretion: results of a randomized, placebo-controlled study. Diabetes Care. 2013; 36 (8): 2154–2161.
10. Stenlöf K., Cefalu W.T., Kim K.A., et al. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. Diabetes Obes. Metab. 2013; 15 (4): 372–382.
11. Ohgaki R., Wei L., Yamada K., et al. Interaction of the sodium/glucose cotransporter (SGLT) 2 inhibitor canagliflozin with SGLT1 and SGLT2. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2016; 358 (1): 94–102.
12. Sha S., Polidori D., Farrell K., et al. Pharmacodynamic differences between canagliflozin and dapagliflozin: results of a randomized, double-blind, crossover study. Diabetes Obes. Metab. 2015; 17 (2): 188–197.
13. Hira T., Koga T., Sasaki K., Hara H. Canagliflozin potentiates GLP-1 secretion and lowers the peak of GIP secretion in rats fed a high-fat high-sucrose diet. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2017; 492 (2): 161–165.
14. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., и др. Продукция инкретинов и обмен глюкозы у больных патологическим ожирением в раннем и отдаленном периоде после билиопанкреатического шунтирования. Терапевтический архив. 2016; 88 (10): 9–18.

15. Дедов И.И., Юшков Ю.И., Ершова Ю.И. Инкретины и их влияние на течение сахарного диабета 2 типа у пациентов с морбидным ожирением после бариатрических операций. *Ожирение и метаболизм*. 2012; 9 (2): 3–10.
16. Ghezzi C., Loo D.D.F., Wright E.M. Physiology of renal glucose handling via SGLT1, SGLT2 and GLUT2. *Diabetologia*. 2018; 61 (10): 2087–2097.
17. Ferrannini E. Sodium-glucose co-transporters and their inhibition: clinical physiology. *Cell. Metabolism*. 2017; 26 (1): 27–38.
18. Hummel C.S., Lu C., Loo D.D., et al. Glucose transport by human renal Na⁺/D-glucose cotransporters SGLT1 and SGLT2. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2011; 300 (1): 14–21.
19. Rahmoune H., Thompson P.W., Ward J.M., et al. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes*. 2005; 54 (12): 3427–3434.
20. Wilding J. The role of the kidneys in glucose homeostasis in type 2 diabetes: clinical implications and therapeutic significance through sodium glucose co-transporter 2 inhibitors. *Metabolism*. 2014; 63 (10): 1228–1237.
21. Simes B.C., MacGregor G.G. Sodium-glucose cotransporter-2 (sglt2) inhibitors: a clinician's guide. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2019; 12: 2125–2136.
22. Rieg T., Masuda T., Gerasimova M., et al. Increase in SGLT1-mediated transport explains renal glucose reabsorption during genetic and pharmacological SGLT2 inhibition in euglycemia. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2014; 306 (2): 188–193.
23. Yakovleva T., Sokolov V., Chu L., et al. Comparison of the urinary glucose excretion contributions of SGLT2 and SGLT1: a quantitative systems pharmacology analysis in healthy individuals and patients with type 2 diabetes treated with SGLT2 inhibitors. *Diabetes Obes. Metab.* 2019; 21 (12): 2684–2693.
24. Sokolov V., Yakovleva T., Chu L., et al. Differentiating the sodium-glucose cotransporter 1 inhibition capacity of canagliflozin vs. dapagliflozin and empagliflozin using quantitative systems pharmacology modeling. *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.* 2020; 9 (4): 222–229.
25. Zhang J., Wei J., Jiang S., et al. Macula densa SGLT1-NOS1-tubuloglomerular feedback pathway, a new mechanism for glomerular hyperfiltration during hyperglycemia. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2019; 30 (4): 578–593.
26. Santoro D., Torreggiani M., Pellicano V., et al. Kidney biopsy in type 2 diabetic patients: critical reflections on present indications and diagnostic alternatives. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (11): 5425.
27. Carlström M. The other glucose transporter, SGLT1 – also a potential trouble maker in diabetes? *J. Am. Soc. Nephrol.* 2019; 30 (4): 519–521.
28. Kondo H., Akoumianakis I., Badi I., et al. Effects of canagliflozin on human myocardial redox signalling: clinical implications. *Eur. Heart J.* 2021; 42 (48): 4947–4960.
29. Despa S. Myocyte [Na⁺]_i dysregulation in heart failure and diabetic cardiomyopathy. *Front. Physiol.* 2018; 9: 1303.
30. Shao D., Tian R. Glucose transporters in cardiac metabolism and hypertrophy. *Compr. Physiol.* 2015; 6 (1): 331–351.
31. Lambert R., Srodulski S., Peng X., et al. Intracellular Na⁺ concentration ([Na⁺]_i) is elevated in diabetic hearts due to enhanced Na⁺-glucose cotransport. *J. Am. Heart Assoc.* 2015; 4 (9): e002183.
32. Kohlhaas M., Liu T., Knopp A., et al. Elevated cytosolic Na⁺ increases mitochondrial formation of reactive oxygen species in failing cardiac myocytes. *Circulation*. 2010; 121 (14): 1606–1613.
33. Liu T., O'Rourke B. Enhancing mitochondrial Ca²⁺ uptake in myocytes from failing hearts restores energy supply and demand matching. *Circ. Res.* 2008; 103 (3): 279–288.
34. Garnett J.P., Baker E.H., Baines D.L. Sweet talk: insights into the nature and importance of glucose transport in lung epithelium. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (5): 1269–1276.
35. Oliveira T.L., Candeia-Medeiros N., Cavalcante-Araújo P., et al. SGLT1 activity in lung alveolar cells of diabetic rats modulates airway surface liquid glucose concentration and bacterial proliferation. *Sci. Rep.* 2016; 6: 21752.
36. Pezzulo A.A., Gutiérrez J., Duschner K.S., et al. Glucose depletion in the airway surface liquid is essential for sterility of the airways. *PLoS One*. 2011; 6 (1): e16166.
37. Tamer A., Karabay O., Ekerbicer H. Staphylococcus aureus nasal carriage and associated factors in type 2 diabetic patients. *Jpn. J. Infect. Dis.* 2006; 59 (1): 10–14.
38. Zhang Q.R., Chen H., Liu B., Zhou M. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus pneumonia in diabetics: a single-center, retrospective analysis. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2019; 132 (12): 1429–1434.
39. Loukides S., Polyzogopoulos D. The effect of diabetes mellitus on the outcome of patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbated due to respiratory infections. *Respiration*. 1996; 63 (3): 170–173.
40. Шестакова М.В., Сухарева О.Ю. Глифлозины: особенности сахароснижающего действия и негликемические эффекты нового класса препаратов. *Клиническая фармакология и терапия*. 2016; 25 (2): 65–71.
41. Astrand A., Wingren C., Benjamin A., et al. Dapagliflozin-lowered blood glucose reduces respiratory Pseudomonas aeruginosa infection in diabetic mice. *Br. J. Pharmacol.* 2017; 174 (9): 836–847.
42. Balen D., Ljubojevic M., Breljak D., et al. Revised immunolocalization of the Na⁺-D-glucose cotransporter SGLT1 in rat organs with an improved antibody. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2008; 295 (2): 475–489.
43. Crafer S.M., Pryor J.S., Dawson A.P. Effect of arterial-portal glucose gradients and phloridzin on bile glucose levels in perfused rat liver. *J. Physiol.* 1994; 479 (Pt. 2): 281–289.
44. Guzelian P., Boyer J.L. Glucose reabsorption from bile. Evidence for a biliohepatic circulation. *J. Clin. Invest.* 1974; 53 (2): 526–535.

иНГЛТ-2 С ОСОБЫМ ДВОЙНЫМ МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ²

Инвокана® канаглифлозин



Инвокана®
канаглифлозин



Эффективнее других иНГЛТ-2
в улучшении показателей углеводного обмена¹



Инвокана® — первый в России иНГЛТ
с зарегистрированным почечным показанием^{2*}



Показана для снижения риска
серьезных сердечно-сосудистых
осложнений у пациентов с СД²

* - у пациентов с СД 2 типа; иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа; СД2 — сахарный диабет 2 типа.

1. Zaccardi F et al. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2016 Aug;18(8):783–94.

2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Инвокана® ЛП-002977

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Инвокана®

Инвокана® (канаглифлозин); РУ — ЛП-002977; Лекарственная форма — таблетки, покрытые пленочной оболочкой; Фармакотерапевтическая группа — гипогликемическое средство для перорального применения — ингибитор натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа. Показания: Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов в сочетании с диетой и физическими упражнениями для улучшения гликемического контроля в качестве монотерапии; в составе комбинированной терапии с другими гипогликемическими препаратами, включая инсулин. Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов с диагностированным сердечно-сосудистым заболеванием в комбинации со стандартной терапией сердечно-сосудистых заболеваний с целью снижения риска серьезных неблагоприятных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта). Для снижения риска терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН), двукратного повышения концентрации креатинина в плазме крови, смерти вследствие сердечно-сосудистых заболеваний и госпитализации по поводу сердечной недостаточности у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией с альбуминурией > 300 мкг/сутки. Противопоказания: гиперчувствительность к канаглифлозину или любому вспомогательному веществу препарата; сахарный диабет 1 типа (СД1); у пациентов, находящихся на диализе; диабетический кетоацидоз (ДКА); печеночная недостаточность тяжелой степени; непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса (по классификации NYHA); беременность; период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. С осторожностью: при ДКА в анамнезе; у пациентов с высоким риском ампутиации нижних конечностей на фоне терапии канаглифлозином (у пациентов с СД2 и диагностированным сердечно-сосудистым заболеванием или наличием не менее 2-х факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний); у пожилых пациентов (в возрасте ≥ 65 лет); у пациентов, принимающих гипотензивные препараты или «петлевые» диуретики; при артериальной гипотензии в анамнезе. Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Беременность. Применение канаглифлозина противопоказано в период беременности и грудного вскармливания. Способ применения и дозы. Внутрь. Препарат Инвокана® следует принимать перорально 1 раз в сутки перед первым приемом пищи. У пациентов с рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² рекомендуемая начальная доза препарата составляет 100 мг 1 раз/сут. С целью дополнительного контроля гликемии доза может быть увеличена до 300 мг/сут. У пациентов с рСКФ от 45 до < 60 мл/мин/1,73 м² рекомендуемая доза канаглифлозина составляет 100 мг/сут. Кроме того, препарат может быть назначен в дозе 100 мг/сут у пациентов с рСКФ 30 до < 45 мл/мин/1,73 м² при наличии альбуминурии > 300 мг/сут, при этом терапия препаратом Инвокана® в дозе 100 мг может быть продолжена у пациентов до начала диализа или трансплантации почки. В случае пропуска дозы ее следует принять как можно скорее; но не следует принимать двойную дозу в течение одного дня. Побочное действие. К частым и очень частым нежелательным реакциям относятся: гипогликемия в комбинации с инсулином или производными сульфонилмочевины; запор, жажда, тошнота; полиурия или полиактурия, инфекция мочевых путей (пелонефрит и уросепсис отмечались в пострегистрационном периоде); вульвовагинальный кандидоз; баланит, баланопостит; дислипидемия, повышение гематокрита. Нечастые, редкие и очень редкие нежелательные реакции (см. полную инструкцию по медицинскому применению препарата). Передозировка. В случае передозировки необходимо проводить обычные поддерживающие мероприятия. Особые указания. Почечная недостаточность: эффективность канаглифлозина зависит от функции почек. Диабетический кетоацидоз (ДКА): следует с осторожностью применять препарат Инвокана® у пациентов с ДКА в анамнезе. Ампутиация нижних конечностей: до начала лечения препаратом Инвокана® следует оценить факторы из анамнеза пациента, которые могут увеличить риск ампутиации. Гипогликемия при одновременном применении с другими гипогликемическими препаратами: применение канаглифлозина в качестве монотерапии или дополнения к гипогликемическим средствам редко приводило к развитию гипогликемии. Снижение внутрисосудистого объема: канаглифлозин обладает мочегонным действием, вызывая осмотический диурез, что может привести к снижению внутрисосудистого объема. Повышение гематокрита: следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с повышенным гематокритом. Некротический фасциит промежности: применение канаглифлозина в качестве монотерапии или дополнения к гипогликемическим средствам редко приводило к развитию гипогликемии. Снижение внутрисосудистого объема: канаглифлозин обладает мочегонным действием, вызывая осмотический диурез, что может привести к снижению внутрисосудистого объема. Повышение гематокрита: следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с повышенным гематокритом. Некротический фасциит промежности: очень редкой, требующей срочного хирургического вмешательства инфекции, были выявлены в рамках пострегистрационного наблюдения у пациентов с сахарным диабетом, получающих ингибиторы SGLT. Лабораторный анализ мочи: вследствие механизма действия канаглифлозина, у пациентов, принимающих его, анализ мочи на глюкозу будет давать положительный результат. Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Пациенты должны быть осведомлены о риске возникновения гипогликемии в случае применения канаглифлозина в качестве дополнения к терапии инсулином или препаратами, усиливающими его секрецию, о повышенном риске развития ИР, связанных с уменьшением внутрисосудистого объема (постуральное головокружение) и об ухудшении способности управлять транспортными средствами и механизмами при развитии ИР. Условия хранения. Хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте. Условия отпуска: Отпуск по рецепту. Данная версия инструкции действительна с 31.05.2021 (CCDS 16.0)

На правах рекламы

**Владелец регистрационного удостоверения/
организация, принимающая претензии потребителей:**
ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614,
г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2.

Контактные телефоны:
Тел.: +7 (495) 755-83-57
Факс: +7 (495) 755-83-58

RU-INV-00144

MERCK

45. Masyuk A.I., Masyuk T.V., Tietz P.S., et al. Intrahepatic bile ducts transport water in response to absorbed glucose. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2002; 283 (3): C785–791.
46. Suga T., Kikuchi O., Kobayashi M., et al. SGLT1 in pancreatic α cells regulates glucagon secretion in mice, possibly explaining the distinct effects of SGLT2 inhibitors on plasma glucagon levels. *Mol. Metab.* 2019; 19: 1–12.
47. Merovci A., Solis-Herrera C., Daniele G., et al. Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production. *J. Clin. Invest.* 2014; 124 (2): 509–514.
48. Ferrannini E., Muscelli E., Frascerra S., et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J. Clin. Invest.* 2014; 124 (2): 499–508.
49. Kadowaki T., Inagaki N., Kondo K., et al. Efficacy and safety of canagliflozin as add-on therapy to teneligliptin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: results of a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes. Metab.* 2017; 19 (6): 874–882.
50. Sabino-Silva R., Freitas H.S., Lamers M.L., et al. Na^+ -glucose cotransporter SGLT1 protein in salivary glands: potential involvement in the diabetes-induced decrease in salivary flow. *J. Membr. Biol.* 2009; 228 (2): 63–69.
51. Sabino-Silva R., Alves-Vagner A.B.T., Burgi K., et al. SGLT1 protein expression in plasma membrane of acinar cells correlates with the sympathetic outflow to salivary glands in diabetic and hypertensive rats. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2010; 299 (6): E1028–1037.
52. Sabino-Silva R., Okamoto M.M., David-Silva A., et al. Increased SGLT1 expression in salivary gland ductal cells correlates with hyposalivation in diabetic and hypertensive rats. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2013; 5 (1): 64.
53. Navale A.M., Paranjape A.N. Glucose transporters: physiological and pathological roles. *Biophys. Rev.* 2016; 8 (1): 5–9.
54. Salker M.S., Singh Y., Zeng N., et al. Loss of endometrial sodium glucose cotransporter SGLT1 is detrimental to embryo survival and fetal growth in pregnancy. *Sci. Rep.* 2017; 7 (1): 12612.
55. Von Wolff M., Ursel S., Hahn U., et al. Glucose transporter proteins (GLUT) in human endometrium: expression, regulation, and function throughout the menstrual cycle and in early pregnancy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88 (8): 3885–3892.
56. Scafoglio C., Hirayama B.A., Kepe V., et al. Functional expression of sodium-glucose transporters in cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2015; 112 (30): E4111–4119.
57. Blessing A., Xu L., Gao G., et al. Sodium/glucose co-transporter 1 expression increases in human diseased prostate. *J. Cancer Sci. Ther.* 2012; 4 (9): 306–312.
58. Knura M., Garczorz W., Borek A., et al. The influence of anti-diabetic drugs on prostate cancer. *Cancers.* 2021; 13 (8): 1827.
59. Ren J., Bollu L.R., Su F., et al. EGFR-SGLT1 interaction does not respond to EGFR modulators, but inhibition of SGLT1 sensitizes prostate cancer cells to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Prostate.* 2013; 73 (13): 1453–1461.
60. Villani L.A., Smith B.K., Marcinko K., et al. The diabetes medication canagliflozin reduces cancer cell proliferation by inhibiting mitochondrial complex-I supported respiration. *Mol. Metab.* 2016; 5 (10): 1048–1056.

Sodium-Glucose Cotransporter 1: a Role in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus and Other Diseases and a Potential Therapeutic Target

V.M. Plakhotnyaya¹, E.Yu. Martynova², Yu.E. Poteskin, PhD¹

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

² LLC 'Relevant medicine', Moscow

Contact person: Viktoria M. Plakhotnyaya, vplakhotnyaya@gmail.com

Transmembrane movements of glucose are an important part of glucose metabolism in the human body. Glucose transporters (GLUT) facilitate its diffusion, while sodium-glucose cotransporters (SGLT) actively transport glucose against a concentration gradient. Today, the most studied glucose and sodium cotransporters are SGLT-1 and SGLT-2. SGLT-2 are expressed predominantly in the kidney. They perform the function of reabsorbing glucose from urine. These transporter proteins are the target of innovative antihyperglycemic drugs – SGLT-2 inhibitors. Unlike SGLT-2, SGLT-1 have almost ubiquitous tissue localization. SGLT-1 are located intracellularly and on the membranes of the epithelial cells of the renal tubules, enterocytes and cardiomyocytes. The functional features and the role of SGLT-1 in these organs are now well understood both in healthy people and in patients with type 2 diabetes (T2DM). The increased activity of SGLT-1 in patients with type 2 diabetes may be associated not only with the failure to achieve optimal glycemic control, but also with the development of renal and myocardial damage. In this regard, inhibition of SGLT-1 may be important in the choice of glucose-lowering therapy. This review describes the localization, functions of SGLT-1 in various organs and tissues, and their role in health and disease. It also considers SGLT-1 as a potential target for pharmacological intervention in T2DM.

Key words: glucose transporter, sodium-glucose cotransporter 1, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, type 2 diabetes mellitus, canagliflozin