DOI: 10.56871/UTJ.2023.29.90.008
УДК 547.96+577.112.083+577.175.722+616.379-008.64+616.36-003.826

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ РЕТИНОЛСВЯЗЫВАЮЩЕГО ПРОТЕИНА-4 (РСП-4) У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

© Лариса Арсентьевна Звенигородская, Михаил Викторович Шинкин, Тамара Васильевна Нилова, Светлана Юрьевна Сильвестрова

Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова.
111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86

Контактная информация: Михаил Викторович Шинкин — научный сотрудник отдела эндокринных и метаболических нарушений. E-mail: m.shinkin@mknc.ru ORCID ID: 0000-0003-1548-1487

Для цитирования: Звенигородская Л.А., Шинкин М.В., Нилова Т.В., Сильвестрова С.Ю. Клиническое значение ретинолсвязывающего протеина-4 (РСП-4) у больных сахарным диабетом 2-го типа и неалкогольной жировой болезни печени // Университетский терапевтический вестник. 2023. Т. 5. № 3. С. 77–95. DOI: https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.29.90.008

Поступила: 06.04.2023 ***Одобрена: 20.05.2023*** ***Принята к печати: 01.06.2023***

РЕЗЮМЕ. ***Введение.*** Роль РСП-4 в оценке клинического течения сахарного диабета 2-го типа (СД 2-го типа) и кардиометаболических рисков (КМР) привлекает внимание клиницистов в связи с высокой прогностической и диагностической значимостью в определении доклинических факторов риска сердечно-сосудистых событий и тяжести СД 2-го типа. Избыток РСП-4 ассоциируется с инсулинорезистентностью (ИР), что позволяет признать его лабораторным маркером метаболического синдрома (МС) в связи с его влиянием на основные дефиниции МС — висцеральное ожирение, инсулинорезистентность (ИР), артериальную гипертензию (АГ), дислипидемию (ДЛ). Выявлена высокая ассоциативная связь РСП-4 с метаболической функцией короткоцепочечных жирных кислот (КЦК) и свободных жирных кислот (СЖК). При избытке СЖК снижается связь инсулина с рецепторами гепатоцитов и других тканей, развивается гиперинсулинемия в условиях ИР. РСП-4 регулирует действие инсулина в тканях, скелетных мышцах и печени, обладает компетенциями в отношении маркеров воспаления — эндотоксином (ЭТ) и оксидом азота (NO), липопротеин-ассоциированной фосфолипазой А2 (ФЛА2), которая является липолитическим ферментом, вызывающим модификацию липидов и стимулирующим развитие воспаления. Степень ИР может быть обусловлена содержанием продуктов избыточного гликозилирования, в частности повышенным содержанием метилглиоксаля (МГ), который характеризует метаболическую память клетки и регулируется активностью РСП-4, вызывает повышение содержания маркеров воспаления, сопровождается повышением активности печеночных ферментов, тяжестью морфологических изменений гепатоцитов, что негативно сказывается на эффективности сахароснижающих препаратов, метаболизирующихся в печени, а также может вызывать непредсказуемые лекарственные поражения печени, что, в свою очередь, может привести к более тяжелому клиническому течению СД 2-го типа и его множественным осложнениям. Динамическое исследование содержания РСП-4 позволяет осуществлять контроль за эффективностью сахароснижающих препаратов различных фармакологических групп, контролировать и предвидеть развитие негативных сердечно-сосудистых событий и своевременно проводить их профилактику. ***Цель***. Уточнить роль РСП-4 в оценке клинического течения СД 2-го типа и кардиометаболических рисков (КМР), определить его прогностическую ценность у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и СД 2-го типа в зависимости от стадии заболевания (стеатоз печени или стеатогепатит). ***Материалы и методы.*** Обследовано 225 пациентов с нарушениями углеводного обмена (НУО) и НАЖБП. Средний возраст 57,3±5,2 года. Из них с СД 2-го типа 76 пациентов и 132 — с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ). Индекс

массы тела (ИМТ) составил более 30 кг/м² (34,85±1,79). Диагноз верифицирован клиническими, биохимическими, инструментальными и морфологическими методами исследования. ***Результаты исследования и обсуждение.*** Из 225 обследуемых у 74 пациентов с НАЖБП определялось содержание инсулина в сыворотке крови хемилюминесцентным иммунологическим анализом. В контрольной группе (n=15) РСП-4 составил 26,15±1,31 мкг/л, в то время как в группе СД 2-го типа + НАСГ (n=25) показатель составил 55,83±2,92 мкг/л (p=0,001). В группе СД 2-го типа + стеатоз печени (n=49) показатель РСП-4 составил 30,54±0,87 мкг/л (p=0,001 по сравнению с контрольной группой). Наиболее высокие показатели метилглиоксаля выявлены у больных СД2 типа с НАСГ. Результаты исследования оксида азота в сыворотке крови у пациентов с СД 2 типа с НАЖБП продемонстрировали, что по сравнению с контрольной группой выявлены достоверно высокие показатели у пациентов с наличием НАЖБП, особенно в стадии стеатогепатита. У больных СД 2 типа и НАСГ отмечено значительное повышение ассоциированной с липопротеинами фосфолипазы А2.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ретинолсвязывающий протеин; инсулин; сахарный диабет 2-го типа; липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2; неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП); метилглиоксаль; оксид азота; эндотоксин.

CLINICAL SIGNIFICANCE OF RETINOL BINDING PROTEIN-4 (RBP-4) IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

© Larisa A. Zvenigorodskaya, Mikhail V. Shinkin, Tamara V. Nilova, Svetlana Yu. Silvestrova

Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov. Entuziastov highway, 86, Moscow, Russian Federation, 111123

Contact information: Mikhail V. Shinkin — Researcher, Department of Endocrine and Metabolic Disorders. E-mail: m.shinkin@mknc.ru ORCID ID: 0000-0003-1548-1487

For citation: Zvenigorodskaya LA, Shinkin MV, Nilova TV, Silvestrova SYu. Clinical significance of retinol binding protein-4 (RBP-4) in patients with type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease. University therapeutic journal (St. Petersburg). 2023;5(3):77-95. DOI: https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.29.90.008

Received: 06.04.2023 ***Revised: 20.05.2023*** ***Accepted: 01.06.2023***

SUMMARY. ***Introduction.*** Retinol binding protein-4 (RSP-4) — a member of the adipokine family, synthesized in hepatocytes and adipocytes, is a transport protein for retinol; increases in patients with obesity, type 2 diabetes mellitus (type 2 diabetes), non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), indicates high cardiometabolic risks (CMR). RSP is recognized as a hormone of metabolic syndrome (MS) due to its effect on the main definitions of MS — visceral obesity, insulin resistance (IR), arterial hypertension (AH), dyslipidemia (DL). A high associative relationship of RSP-4 with the metabolic function of short-chain fatty acids (SCF) and free fatty acids (FFA) was revealed. With an excess of FFA, the binding of insulin to receptors of hepatocytes and other tissues decreases, hyperinsulinemia develops in conditions of IR. RSP-4 regulates the action of insulin in tissues, skeletal muscles and liver, has competence in relation to markers of inflammation — endotoxin (ET) and nitric oxide (NO), lipoprotein-associated phospholipase A2 (PLA2), which is a lipolytic enzyme that causes lipid modification and stimulates development of inflammation. The degree of IR may be due to the content of products of excessive glycosylation, in particular, an increased content of methylglyoxal (MG), which characterizes the metabolic memory of the cell and is regulated by the activity of RSP-4, causes an increase in the content of inflammatory markers, is accompanied by an increase in the activity of liver enzymes, the severity of morphological changes in hepatocytes, which negatively affects on the effectiveness of hypoglycemic drugs metabolizing in the liver, and can also cause unpredictable drug damage to the liver, which can lead to a more severe clinical course of type 2 diabetes and its multiple complications. A dynamic study of the content of RSP-4 will allow monitoring the effectiveness of antihyperglycemic drugs of various pharmaceutical groups, monitoring and anticipating the

development of negative cardiovascular events and timely prophylaxis. ***Aim.*** To clarify the role of CBP-4 in assessing the clinical course of type 2 diabetes and cardiometabolic risks (CMR), to determine the prognostic value in patients with NAFLD and type 2 diabetes depending on the stage of the disease (hepatic steatosis or steatohepatitis). ***Materials and methods.*** 225 patients with disorders of carbohydrate metabolism (CMD) and NAFLD were examined. Mean age 57.3±5.2 years. Of these, 76 patients with type 2 diabetes and 132 with impaired glucose tolerance (IGT). body weight (BMI) was found to be more than 30 kg/m2 Index (34.85±1.79). The diagnosis was verified by manipulations, biochemical, instrumental and morphological research methods. ***Research results and discussion.*** Of the 225 observed in 74 patients with NAFLD, the content of insulin in the blood serum was observed by chemiluminescent immunoassay. The insulin level in the control group was 8.53±1.3 μIU/ml, in the group of patients with type 2 diabetes, NAFLD with hepatic steatosis — 16.28±0.4 μIU/ml, in the group of patients with type 2 diabetes + NASG — 34.65±4.16 μIU/ml. RSP-4 was determined in 89 patients by the enzyme immunoassay in blood serum In the control group (n=15) RSP-4 amounted to 26.15±1.31 μg/l, while in the group of type 2 diabetes + NASH (n=25) the indicator was 55.83±2.92 μg/l (p=0.001). In the group of type 2 diabetes + hepatic steatosis (n=49), the RSP-4 index of carbohydrates was 30.54±0.87 μg/l (p=0.001 compared to the control group). The highest le vels of methylglyoxal were found in patients with type 2 diabetes with NASH. The results of a study of nitric oxide in the blood serum of patients with type 2 diabetes with NAFLD compared with the control, high rates were found in patients with NAFLD, especially in the stage of steatohepatitis. In patients with type 2 diabetes and NASH, lipoprotein-associated phospholipase A2 is significantly increased.

KEY WORDS: retinol-binding protein; insulin; type 2 diabetes mellitus; lipoprotein-associated phospholipase A2; non-alcoholic fatty liver disease; methylglyoxal; nitric oxide; endotoxin.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным экспертов Международной федерации диабета (International Diabetes Federation — IDF) и Американской диабетической ассоциации, численность пациентов с сахарным диабетом (СД) за последние десять лет увеличилось более чем в два раза [1] и к концу 2021 года превысила 537 млн человек. Согласно прогнозам IDF, к 2030 году СД будет страдать 643 млн человек, а к 2045 году — 784 млн человек [2].

Столь стремительный рост заболеваемости стал причиной принятия в 2006 г. Организацией Объединенных Наций резолюции о сахарном диабете [3], в 2011 г. — политической декларации [4], призывающей создавать многопрофильные стратегии для профилактики развития неинфекционных заболеваний и борьбы с ними, в частности СД [5–7].

Известно, что СД 2-го типа связан со значительным риском развития ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН), инсульта, артериальной гипертензии, хронической болезни почек (ХБП), ампутаций нижних конечностей, слепоты [8–10]. У пациентов с диагнозом СД 2-го типа, установленным в возрасте 40 лет, ожидаемая продолжительность жизни уменьшается в среднем на 14 лет, при этом более чем в 50% случаев причиной смерти у больных СД 2-го типа являются именно сердечно-сосудистые заболевания [11, 12].

Фосфолипазная активность митохондрий играет ведущую роль в развитии некротических изменений в клетке. В частности, ее активность в кардиомиоцитах признана независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений [8–12].

Функциональная недостаточность инсулиновых рецепторов приводит к развитию инсулинорезистентных форм сахарного диабета, к снижению числа рецепторов к инсулину и обусловлена, главным образом, ожирением и эндотоксин-опосредованным хроническим субклинически протекающим воспалением. Именно абдоминальный тип ожирения определяет степень ИР [13–16].

Кроме того, абдоминальный тип ожирения способствует мутации гена, контролирующего чувствительность клеточных рецепторов к липопротеидам низкой плотности (ЛПНП), составляющим основу не только гиперхолестеринемии, но и опосредованного развития ИР.

Эта цепь представляет собой аккордно развивающиеся события у больных с МС и СД 2-го типа. При абдоминальном ожирении нарушается структура и функция клеточной мембраны, повреждаются сигнальная

и транспортная системы, блокируется поступление в клетки глюкозы и жирных кислот, тем самым повышается уровень в крови свободных жирных кислот [14, 15, 17, 18], происходит формирование окислительного стресса и хронического субклинически протекающего воспаления [14, 15, 17, 18].

Инсулинорезистентность сопровождается повышенным образованием метилглиоксаля, который инициирует реакцию гликозилирования протеинов [8, 19]. При хронической гипергликемии содержание МГ (метаболита гликолиза) значительно повышено [18, 20]. МГ взаимодействует с аминогруппами лизина и аргинина, что связано с нарушением передачи инсулинового сигнала, нарушением антиоксидантного равновесия, ингибированием ферментов с образованием конечных продуктов гликирования (КПГ) — эндогенных флогогенов, которые вызывают реакцию воспаления. Гликирование обусловлено способностью глюкозы образовывать с аминогруппами белков необратимые химические соединения КПГ. Количество КПГ прямо пропорционально степени выраженности абдоминального ожирения. При хроническом субклинически протекающем воспалении МГ ковалентно связывается с белками, ферментными системами клетки, липидами, нарушая их физиологическую функцию [21, 22]. КПГ повреждают почти каждый тип клеток и молекул, вызывают системные микроциркуляторные осложнения у больных СД 2-го типа [14, 15, 17, 18, 20–25].

Значительное внимание в последние годы уделяется выяснению роли клеточной рецепции для антигенов в развитии воспалительных заболеваний. Связывание рецепторов с антигенами влечет за собой ускорение процессов метилирования мембранных фосфолипидов, преобразование фосфатидилэтаноламина в фосфатидилхолин. Это ведет к снижению микровязкости липидов мембран, ускорению трансмембранного перехода ионов кальция и активации фосфолипазы А2, в результате чего образуются лизолецитины, резко изменяющие текучесть клеточных мембран и способствующие высвобождению медиаторов воспаления, приводящих к развитию оксидативного стресса [8, 20] и накоплению свободных радикалов (СР). Последние вызывают нарушение кровообращения, усиливают воздействие токсинов на межклеточные контакты эндотелия с развитием эндотелиальной дисфункции. Тканевое повреждение или повреждение эндотелия сосудов увеличивает перекисное окисление липидов (ПОЛ) и ведет к повышению уровня малонового диальдегида (МДА) в крови. МДА, конечный продукт ПОЛ, — обязательный компонент воспалительного процесса любого генеза [20, 23–25]. Уровень МДА в крови строго коррелирует с клиническими проявлениями заболевания. Помимо выраженного повреждающего влияния на клеточные структуры, МДА обладает иммунорегуляторными свойствами: повышает численность и функциональную активность лимфоцитов, отвечает за пролиферацию В-лимфоцитов и эозинофилию [24–26].

Причина этих нарушений также может быть связана с нарушением метаболической функции желчных кислот и свободных жирных кислот. Изучение патологии клеточных контактов содействует разработке методов диагностики ряда заболеваний, проведению поиска фармакологических средств, способных изменять состояние межклеточных взаимодействий, и в этом каскаде патогенетических событий важная роль принадлежит липопротеин-ассоциированной фосфолипазе 2 (Лп-ФЛА2). Лп-ФЛА2 — липолитический фермент, вызывающий модификацию липидов и стимулирующий развитие воспаления. Лп-ФЛА2 гидролизует окисленный фосфатидилхолин с образованием окисленной жирной кислоты и лизофосфатидилхолина (лизо-ФХ), который играет ключевую роль в атерогенезе. Лизо-ФХ резко изменяет текучесть мембран, стимулирует образование активных форм кислорода клетками эндотелия, изменяет активность синтазы оксида азота, влияет на количество последнего или снижает его биодоступность [27–29]. Лп-ФЛА2 является воспалительным маркером сердечно-сосудистого риска, маркером, специфичным в отношении сосудистого воспаления. При попадании в кровоток ФЛА2 связывается и транспортируется с атерогенными частицами ЛПНП [19, 20]. ФЛА2 синтезируется в печени и очерчивает гепатопанкреатическую ось в развитии СД 2-го типа. Наиболее выраженная патогенетическая связь определяется у больных, имеющих НАЖБП на фоне СД 2-го типа [20, 22]. НАЖБП в 95% случаев протекает на фоне ожирения и СД 2-го типа или нарушения толерантности к глюкозе (НТГ), артериальной гипертензии и сердечной недостаточности [13, 14, 16, 17, 21, 30–32].

РСП-4 является единственным носителем ретинола (спирта витамина А) в крови и служит для транспортировки его из клеток печени в периферические ткани, выполняет важ-

ную функцию в регуляции метаболических процессов. РСП-4 производится в основном гепатоцитами, зрелыми адипоцитами [23, 33] и активированными макрофагами [34] в жировой ткани. Это установленный биомаркер массы жировой ткани, ожирения и хронического субклинического воспаления. Связь РСП-4 с ожирением изучалась и была распространена на различные связанные с ожирением метаболические и кардиоваскулярные расстройства [23, 32, 33]. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти больных с такими заболеваниями, как ожирение, СД, НАЖБП, МС. Во всем мире у данных пациентов показатель заболеваемости ССЗ возрастает в 5 раз [23, 32]. Белок, связывающий жирные кислоты 4 (FABP4), или шапероновый (связывающий) белок для жирных кислот, является одним из наиболее распространенных белков, секретируемых зрелыми адипоцитами [22], а также макрофагами [21]. Эпидемиологические исследования в разных этнических группах демонстрируют тесную связь между уровнями FABP4 в сыворотке и группой кардиометаболических факторов риска, связанных с ожирением [19, 35–38]. В частности, уровни FABP4 в плазме положительно коррелируют со степенью эндотелиальной дисфункции [17], коронарного атеросклероза [18] и различных типов сердечно-сосудистых заболеваний [15, 30, 38, 39]. Значения FABP4 были значительно выше у пациентов с ожирением и СД 2-го типа, НАЖБП и ССЗ, по сравнению с пациентами контрольной и не страдающей ожирением, но имеющей СД 2-го типа, группами.

Значения липокалина 2 (LCN2) были выше у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, чем у других участников исследования, но эта разница не достигла статистической значимости (p=0,46).

LCN2 представляет собой 25 кДа гликопротеин, который выделяется обильно жировыми тканями и, следовательно, повышен в условиях ожирения и СД 2-го типа [16, 26]. Клинические исследования демонстрируют его провоспалительные свойства и причинное участие в связанных с ожирением метаболических аномалиях, в том числе и НАЖБП [8, 16, 26, 28].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Уточнение роли РСП-4 в оценке клинического течения СД 2-го типа и кардиометаболических рисков (КМР), определение его прогностической ценности у пациентов с НАЖБП и СД 2-го типа в зависимости от стадии заболевания (стеатоз печени или стеатогепатит).

Повышенный уровень РСП-4 имеет достоверную прямую связь с возрастом, ИМТ, длительностью артериальной гипертензии и с повышенным уровнем мочевой кислоты. Только в группе с повышенным уровнем РСП-4 отмечено наличие острого нарушения мозгового кровообращения и других сердечно-сосудистых событий в анамнезе. В ряде исследований уровень белка РСП-4 сопоставлялся с клиническим течением СД, в частности, с достижением целевых уровней гликированного гемоглобина.

Известно, что СД 2-го типа в 76% случаев сопровождается ожирением, что по экспертным оценкам приводит к увеличению риска сердечно-сосудистой смертности в 4 раза и смертности в результате онкологических заболеваний в 2 раза [17, 18]. Накопление в организме жировой ткани приводит к активации липолиза, высвобождению свободных жирных кислот, которые уменьшают утилизацию глюкозы в печени и вызывают ее жировую инфильтрацию, повышают секрецию инсулина, что приводит к компенсаторной гиперинсулинемии. Последняя активизирует симпатическую нервную систему, способствуя развитию сосудистого спазма, пролиферации гладкомышечных клеток и гипертрофии сосудистой стенки, задержке натрия, снижению почечного кровотока и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Кроме того, при ожирении увеличивается продукция адипоцитами ангиотензиногена с последующим образованием ангиотензина I и его конверсией в ангиотензин II — мощный вазоконстриктор, способствующий развитию артериальной гипертензии [22–24].

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Определить содержание РСП-4 у больных СД 2-го типа и оценить его как маркер метаболических нарушений: инсулинорезистенности, хронического системного воспаления у больных СД 2-го типа, ожирения и НАЖБП в стадии стеатоза и стадии неалкогольного стеатогепатита (НАСГ).

2. Определить содержание инсулина и метилглиоксаля в сыворотке крови больных ожирением, СД 2-го типа и НАЖБП.

3. Оценить возможность использования уровня МГ (кетоальдегид пировиноградной

кислоты) в качестве теста глюкозотоксичности и накопления конечных продуктов гликирования [22–24, 36, 40, 41].

4. Изучить роль Лп-ФЛА2 в формировании системного воспаления у больных СД 2-го типа и НАЖБП, а также определить корреляционные связи с РСП-4.

Кроме того, нам предстояло определить взаимосвязи фосфолипазной активности с медиаторами биологической реакции воспаления — оксидом азота (NO). Оксид азота, образующийся в NO-синтазной реакции, обладает высокой проникающей способностью, поступает в гладкомышечные клетки и ведет к вазодилатации.

Оксид азота регулирует сосудистый тонус и микроциркуляцию, а также участвует в регуляции синтеза инсулина. Гликирование синтазы оксида азота при СД 2-го типа может приводить к уменьшению ее активности и развитию диабетических осложнений, нарушает чувствительность рецепторов к инсулину. Инсулин через протеинкиназу стимулирует высвобождение эндотелиального оксида азота и тем самым тормозит пролиферацию коллагена. В виде транспортной формы оксида азота выступает нитрозальбумин, который переносит NO от стенки сосуда к эритроцитам, где и депонируется [26, 28, 38]. NO — важнейший фактор сосудистого гомеостаза, поддерживающий необходимый уровень микроциркуляции, а также регулирующий сосудистый тонус, апоптоз и пролиферацию эндотелиальных клеток [26, 28, 32–34, 42–44].

Оксид азота синтезируется из атома L-аргинина ферментом синтазой оксида азота. Кроме того, NO является важным фактором регуляции печеночного кровотока [26, 28, 36]. При нарушении внутрипеченочного кровотока развивается фиброз печени. NO тормозит пролиферацию коллагена, являясь противофиброзной молекулой. Продукты неферментативного гликозилирования белков крови, накапливающиеся при гипергликемии, связывают NO и препятствуют нормальному функционированию механизмов ауторегуляции кровотока [32]. Сахарный диабет 2-го типа сопровождается нарушением функции эндотелия, что проявляется снижением синтеза оксида азота [33].

Активация синтазы оксида азота наблюдается при сердечно-сосудистой патологии, злокачественных новообразованиях, острых и хронических воспалениях. Макрофаги синтезируют оксид азота и уничтожают опухолевые клетки. Кроме вазодилататорного эффекта NO регулирует секрецию инсулина.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 225 пациентов с нарушениями углеводного обмена (НУО) и НАЖБП. Средний возраст 57,3±5,2 года. Из них с СД 2-го типа 76 пациентов и 132 — с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ). Индекс массы тела (ИМТ) составил более 30 кг/м^2 (34,85±1,79). Диагноз верифицирован клиническими, биохимическими, инструментальными и морфологическими методами исследования. Основные морфологические изменения печени у больных СД 2-го типа отличались от всех других вариантов НАЖБП. При анализе биохимических показателей в 40% случаев отмечено повышение уровня аминотрансфераз и гамма-глютамилтранспептидазы (ГГТП) в 3 раза. Показатели липидного спектра характеризовались повышением уровня холестерина, ЛПНП, триглицеридов и снижением липопротеидов высокой плотности. Основные морфологические изменения, выявленные у обследованных больных, характеризовались наличием крупнокапельной жировой инфильтрации гепатоцитов, при НАСГ — выявлением внутридольковых воспалительных инфильтратов центролобулярной локализации, матовостекловидных гепатоцитов и оптически пустых ядер, у части больных — обнаружением пролиферации дуктул (рис. 1, 2).

РСП-4 определяли у 89 пациентов иммуноферментным методом в сыворотке крови, а содержание инсулина — у 74 пациентов методом иммунологического анализа на приборе Simensy. Метилглиоксаль определяли хроматографическим методом [23].

Содержание ФЛА-2 определяли иммуноферментным методом с помощью диагностических систем PLACTESTELISAKIT (США). Оценка уровня метаболитов оксида азота выполнялась скрининг-методом в биологических жидкостях. Статистическую обработку данных провели с использованием программ STATISTICA и Биостат [36].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из 225 обследуемых у 74 пациентов с НАЖБП определялось содержание инсулина в сыворотке крови хемилюминесцентным иммунологическим анализом.

Результаты представлены в таблице 1.

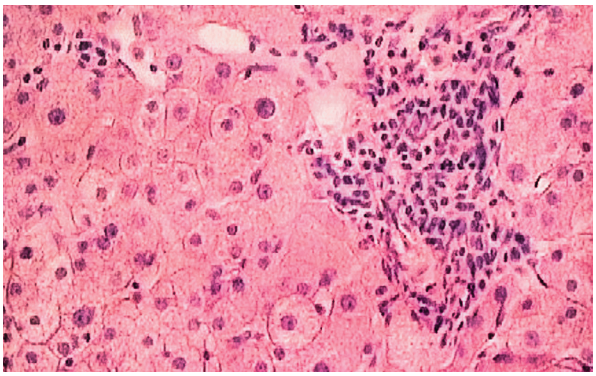


Рис. 1. Дистрофия гепатоцитов. Лобулярный гепатит. Наличие оптически пустых ядер. Окраска гематоксилином и эозином, ×500 (ЦНИИГ)

Fig. 1. Degeneration of hepatocytes. Lobular hepatitis. The presence of optically empty nuclei. Staining with hematoxylin and eosin, ×500 (TSNIIG)

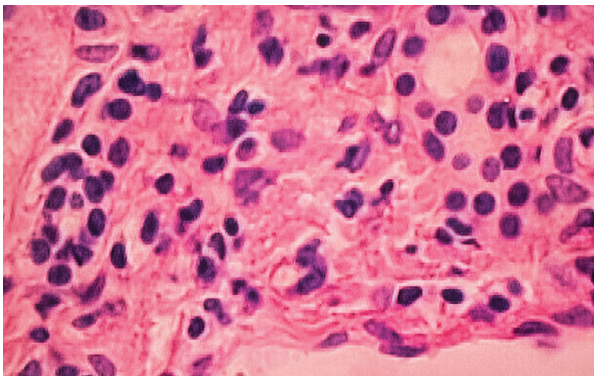


Рис. 2. Пролиферация дуктул, перигепатоцеллюларный фиброз, на фоне жировой инфильтрации печени, ×1200 (ЦИИГ)

Fig. 2. Proliferation of ductules, perihepatocellular fibrosis, against the background of fatty infiltration of the liver, ×1200 (TSNIIG)

Таблица 1

Уровень инсулина в крови обследуемых больных

Table 1

The level of insulin in the blood of the examined patients

Группы обследования (общее количество больных —74)	Группа контроля, измерение в мкМЕ/мл	Группа контроля, измерение в мкмоль	СД 2-го типа и НАЖБП, стадия стеатоза, измерение в мкМЕ/мл	СД 2-го типа и НАЖБП, стадия НАСГ, измерение в мкМЕ/мл
Уровень инсулина в крови	8,53±1,3	9,94±1,72	16,28±0,4	34,65±4,16

СД 2-го типа и НАЖБП, стадия стеатоза: n=40, p=0,001.

СД 2-го типа и НАЖБП, стадия НАСГ: n=34, p=0,001.

Контроль: n=16.

Отмечено значительное повышение инсулина у больных СД 2-го типа и НАСГ, что свидетельствует о развитии гиперинсулинемии в зависимости от степени воспалительных изменений в печени.

Уровень инсулина в группе контроля составил 8,53±1,3 мкМЕ/мл или 9,94±1,72 мкмоль.

Уровень инсулина в группе пациентов с СД 2-го типа, НАЖБП со стеатозом печени составил 16,28±0,4 мкМЕ/мл.

Уровень инсулина в группе пациентов с СД 2-го типа, НАЖБП, стадия НАСГ, составил 34,65±4,16 мкМЕ/мл.

Содержание РСП-4 в сыворотке крови пациентов с СД 2-го типа представлено на рис. 3.

В контрольной группе (n=15) РСП-4 составил 26,15±1,31 мкг/л, в то время как в группе СД 2-го типа + НАСГ (n=25) показатель составил 55,83±2,92 мкг/л (p=0,001). В группе СД 2-го типа + стеатоз печени (n=49) показатель РСП-4 составил 30,54±0,87 мкг/л (p=0,001 по сравнению с контрольной группой). Таким образом, достоверно повышенный у больных СД 2-го типа и НАЖБП в стадии НАСГ уровень РСП-4 положительно коррелировал со степенью выраженности воспалительного процесса и фиброзом, по данным пункционной биопсии печени и проведенными исследованиями, отражающими степень фиброза.

Связывание РСП-4 с инсулиновыми рецепторами гепатоцитов индуцирует экспрессию печеночного глюконеогенного фермента фосфоинозитол-3-киназы, нарушает передачу сигналов инсулина в клетках и уменьшает стимулированное инсулином поглощение глюкозы [20, 23, 33].

РСП-4 может вызывать нарушение тканевой чувствительности к инсулину непосредственно путем связывания с собственными рецепторами клеточной поверхности либо через рецепторы ретиноевой кислоты [20, 23, 33].

Показатели метилглиоксаля у больных СД 2-го типа и НАЖБП представлены на рисунке 4, на котором видно, что наиболее высокие

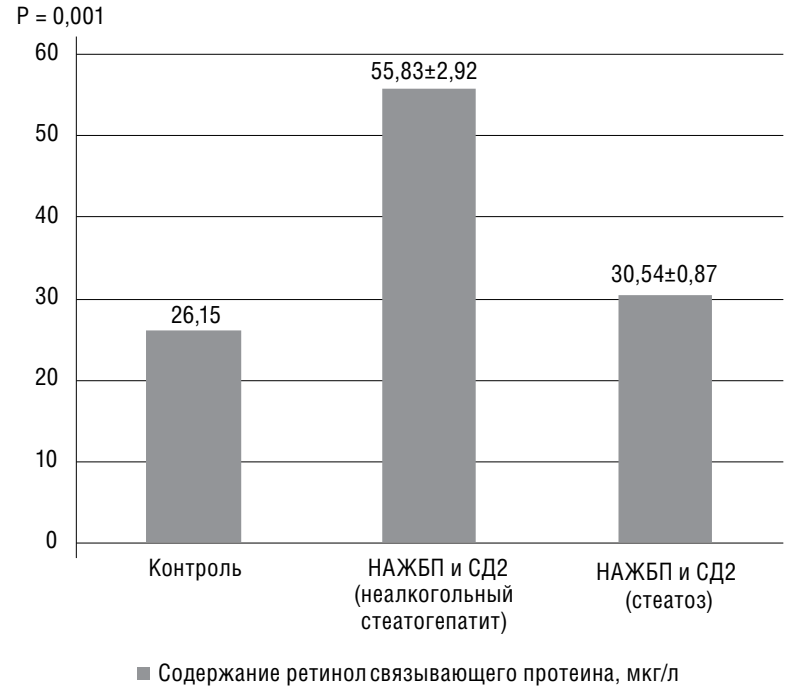


Рис. 3. Уровень ретинолсвязывающего протеина у пациентов с СД 2-го типа и НАЖБП, p=0,001

Fig. 3. The level of retinol-binding protein in patients with both type 2 diabetes and NAFLD, p=0.001

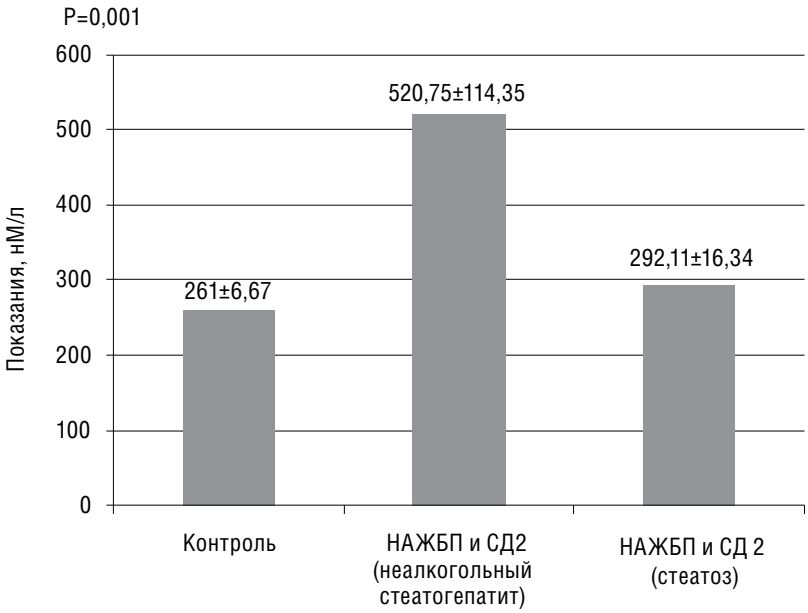


Рис. 4. Уровень метилглиоксаля при СД 2-го типа с НАЖБП, p=0,001

Fig. 4. The level of methylglyoxal in type 2 diabetes with NAFLD, p=0.001

его значения выявлены у больных СД 2-го типа с НАСГ.

На рисунке 5 представлены результаты исследования оксида азота в сыворотке крови у пациентов с СД 2-го типа с НАЖБП, где по сравнению с контрольной группой выявлены достоверно высокие показатели у пациентов с наличием НАЖБП, особенно в стадии стеатогепатита.

Повышенное содержание NO в сыворотке крови у пациентов СД 2-го типа и НАСГ может характеризовать развитие эндотелиальной дисфункции и множественной политопной резистентности к действию регуляторных механизмов. Реализация данного механизма происходит на уровне гепатоцита. Чем выше степень нарушения функции печени, тем бо-

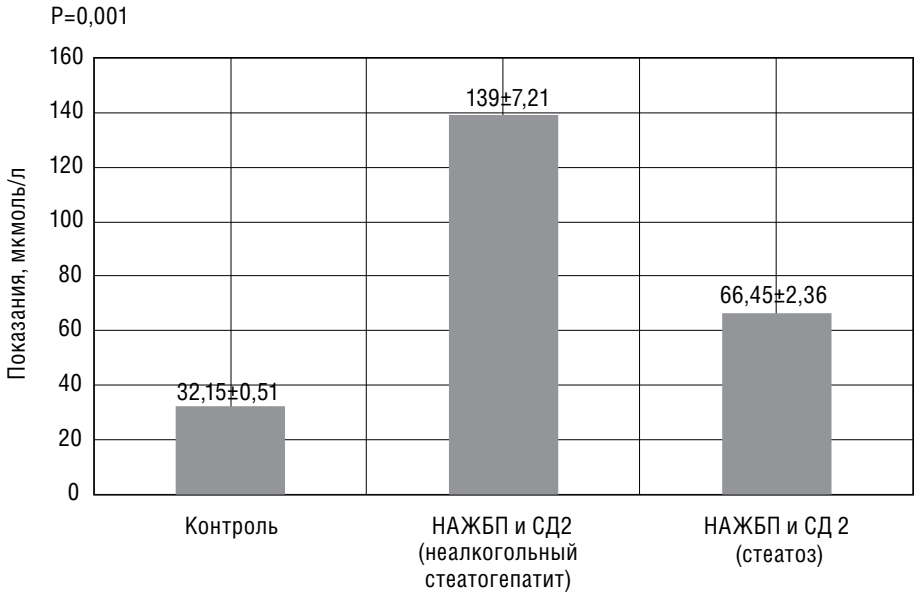


Рис. 5. Содержание NO в сыворотке крови у пациентов с СД 2-го типа с НАЖБП, p=0,001

Fig. 5. The content of NO in blood serum in patients with type 2 diabetes with NAFLD, p=0.001

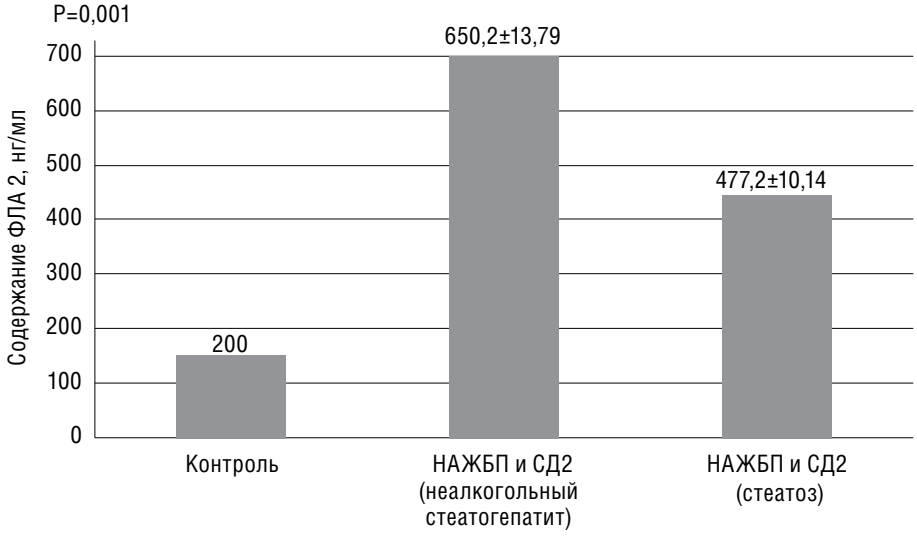


Рис. 6. Активность ассоциированной с липопротеинами фосфолипазы А2, p=0,001

Fig. 6. Activity of lipoprotein-associated phospholipase A2, p=0.001

лее выражен полиморфизм рецепторной резистентности.

У больных СД 2-го типа и НАСГ отмечено значительное повышение ассоциированной с липопротеинами фосфолипазы А2 (рис. 6).

Контроль: 200 нг/мл.

1-я группа: 650,2+13,79 нг/мл у больных СД 2-го типа и НАСГ.

2-я группа: 477,2±10,14 нг/мл.

Активность ассоциированной с липопротеинами фосфолипазы А2 свидетельствует о высоком кардиоваскулярном риске и кардиоваскулярных событиях у данной группы больных. Кроме того, у этой группы отмечены наиболее высокие показатели содержания РСП-4, что доказывает существующую прямую зависимость между РСП-4 и ФЛА2 при СД 2-го типа, протекающей с НАСГ.

Ниже представлены результаты нашего исследования метаболитов кишечной микрофлоры у больных СД 2-го типа и НАЖБП в стадии стеатоза печени (СП) и НАСГ.

В исследование включено 37 больных СД 2-го типа, из которых у 18 был диагности-

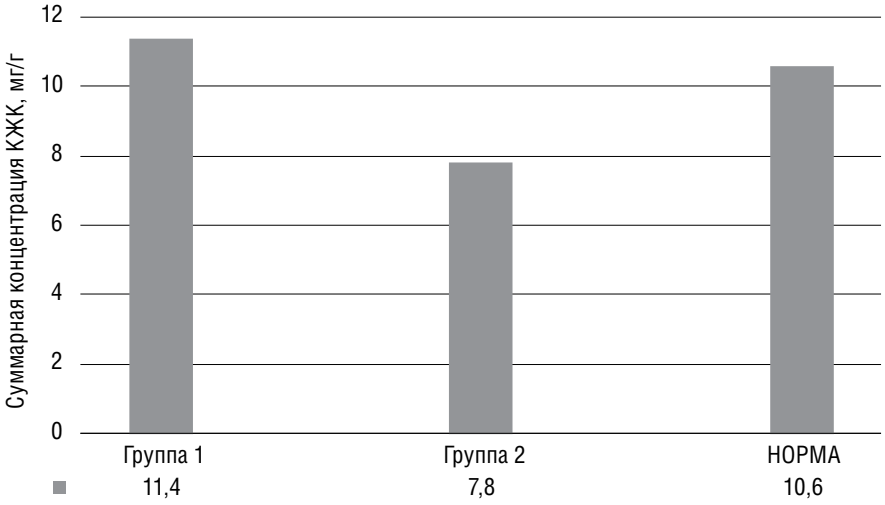


Рис. 7. Суммарные концентрации фекальных КЖК, p <0,05

Fig. 7. Total concentrations of faecal SCFAs, p <0.05

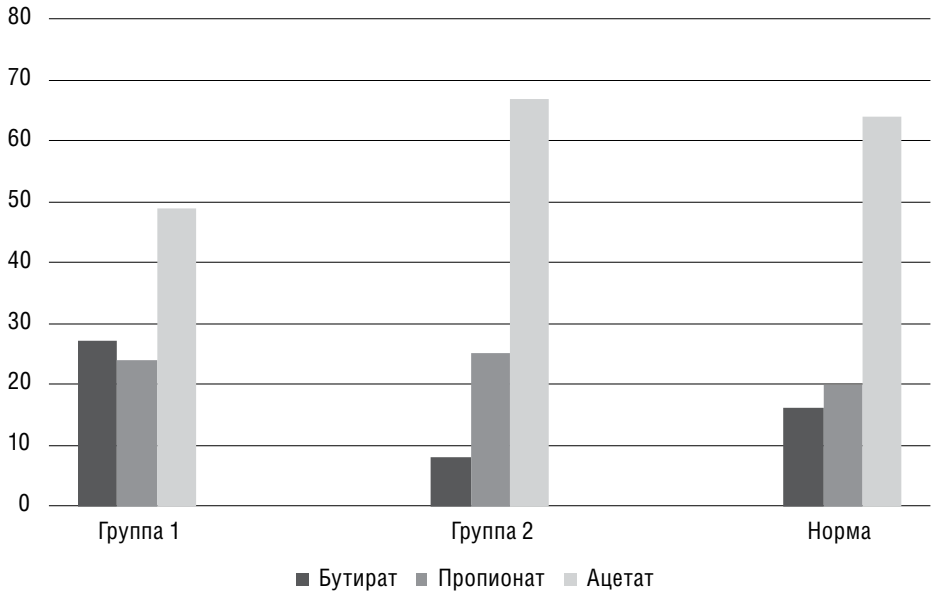


Рис. 8. Структура основных метаболитов микрофлоры толстой кишки (% от суммы концентрации ацетат + пропионат + бутират), p <0,05

Fig. 8. The structure of the main metabolites of the microflora of the colon (% of the sum of the concentration of acetate + propionate + butyrate), p <0.05

рован НАСГ (группа 1), а у 19 пациентов — стеатоз печени (группа 2).

У всех больных проводилось изучение метаболической активности микрофлоры толстой кишки по данным концентраций фекальных короткоцепочечных жирных кислот (КЖК): уксусной (ацетата), пропионата, масляной (бутирата), валериановой, капроновой кислот и их изомеров методом газожидкостной хроматографии.

Результат исследования показал повышение суммарной метаболической активности бактерий толстой кишки у пациентов группы 2 (12,1±4,1 vs 10,6±2,5 мг/г контрольной группы), тогда как в 1-й группе она была понижена (7,8+1,0 vs 10,6±2,5 мг/г контрольной группы) (рис. 7), p <0,05.

В структуре метаболитов кишечной микрофлоры у пациентов 2-й группы отмечается повышение абсолютных концентраций и долей пропионата и ацетата, а доля бутирата оказалась сниженной и составила 38,3% от нормальных значений p <0,05 (рис. 8). Кроме того, в обеих группа отмечалось существенное повышение долей изокислот — метабо-

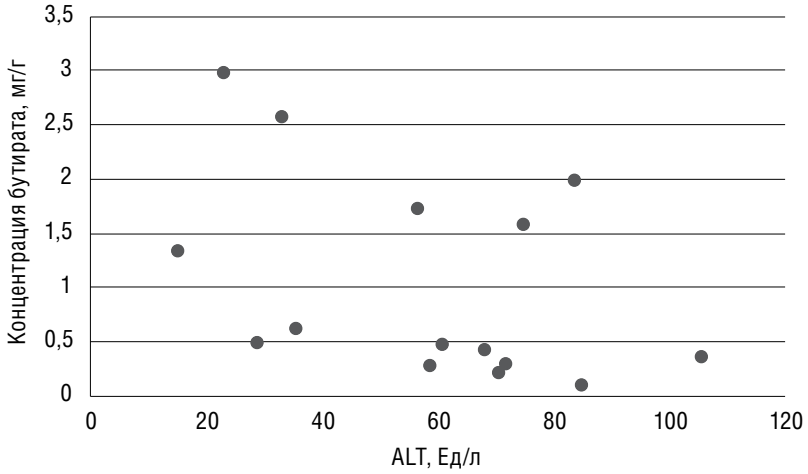


Рис. 9. Корреляция между концентрацией бутирата и величиной АЛТ (Ед/л), p <0,05

Fig. 9. Correlation between butyrate concentration and ALT value (U/L), p <0.05

литов условно-патогенной микрофлоры: норма — 6,1%, группа 1 — 10,2%, группа 2 — 15,4%, p <0,05.

Четко прослеживается обратная отрицательная корреляционная связь между концентрацией бутирата и уровнем АЛТ r=–0,4355, p <0,05 (рис. 9), свидетельствующая о роли бутирата в развитии так называемого эндотоксин-опосредованного перекисного окисления липидов клеточных мембран в условиях оксидативного стресса с последующим развитием НАСГ.

Поддержание целевых показателей гликемии у подавляющей части пациентов СД 2-го типа продолжает оставаться серьезной проблемой во всем мире. К сожалению, СД 2-го типа характеризуется прогрессирующим течением заболевания, что связано в первую очередь с нарастанием дисфункции β-клеток, и, как следствие, необходимостью интенсификации терапии в связи с невозможностью удержать гликемический контроль. Другой проблемой современной фармакотерапии являются такие нежелательные явления, наблюдаемые на фоне применения целого ряда сахароснижающих препаратов, как гипогликемия и увеличение массы тела, которые значительно ухудшают качество жизни пациентов, влияют на их приверженность к лечению и уменьшают значимость результатов снижения уровня глюкозы крови. В подобной ситуации необходимо учитывать важную роль печени в гомеостазе глюкозы. Все лекарственные препараты, метаболизирующиеся в печени, при ее заболеваниях нередко обладают меньшей терапевтической эффективностью и могут вызывать непредсказуемые лекарственные поражения печени.

Инновационные препараты нового класса — ингибиторов натрий-глюкозных котранспортеров 2-го типа (иНГЛТ-2), не метаболизируются в печени, и их применение становится препаратами выбора у пациентов СД 2-го типа и НАСГ.

иНГЛТ-2 обладают уникальным механизмом действия, не зависящим от функции β-клеток и инсулина. У пациентов с СД 2-го типа серьезный вклад в поддержание гипергликемии вносит повышенная реабсорбция глюкозы в почках. Не стоит забывать о том, что иНГЛТ-2 не только улучшают показатели гликемии в течение суток, они также способны улучшать прогноз у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и множественными факторами риска.

Во многих исследованиях проводилось изучение влияния дапаглифлозина на гликемический контроль как в монотерапии, так и в комбинированной терапии. Эти исследования продемонстрировали, что дапаглифлозин не только улучшает течение гликемического контроля, но также оказывает положительное влияние на массу тела в виде ее снижения и обеспечивает более эффективный контроль артериального давления, снижая частоту сердечно-сосудистых осложнений, снижая частоту сердечно-сосудистых осложнений, по сравнению с плацебо у пациентов с установленным атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием или множественными факторами риска ССЗ [45–49].

Дапаглифлозин блокирует реабсорбцию глюкозы в почках, способствуя ее выведению в среднем количестве около 70 г в сутки, что позволяет снизить уровень гликемии у паци-

ентов с СД 2-го типа. Дополнительными преимуществами применения дапаглифлозина являются низкий риск развития гипогликемии и снижение массы тела. 5 сентября 2019 г. компания «АстраЗенека» представила подробные результаты знакового клинического исследования III фазы DAPA-HF, которые показали, что препарат дапаглифлозин в качестве дополнения к стандартному лечению снижает как сердечно-сосудистую смертность, так и частоту случаев ухудшения течения сердечной недостаточности [46, 50].

DAPA-HF — первое исследование оценки эффекта ингибитора НГЛТ-2 в лечении сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса как у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, так и без него. Сенсационные результаты, представленные 1 сентября на Конгрессе Европейского общества кардиологов 2019 (ESC Congress 2019) в Париже, показали, что препарат «Форсига» снижает первичную комбинированную конечную точку (сердечно-сосудистая смертность, госпитализация по причине ХСН, экстренное обращение за помощью в связи с ухудшением течения ХСН) на 26% (p <0,0001), а также достоверно снижает каждый из ее компонентов в отдельности.

Джон Макмюррей, доктор медицинских наук, Университет Глазго, Центр сердечно-сосудистых исследований, Институт сердечно-сосудистых и медицинских наук, заявил: «Мы очень рады, что препарат дапаглифлозин продемонстрировал такую эффективность в нашем исследовании. Мы хотели бы, чтобы все препараты давали аналогичный эффект в отношении сердечной недостаточности: улучшали симптоматику, снижали количество случаев госпитализации и повышали выживаемость. Более того, препарат дапаглифлозин оказался эффективен у пациентов с сердечной недостаточностью, как с сахарным диабетом, так и без него».

Многочисленные исследования эмпаглифлозина подтвердили также, что пациенты, получающие данный препарат, имели более низкий риск сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу сердечной недостаточности по сравнению с группой плацебо, независимо от наличия или отсутствия сахарного диабета 2-го типа [50–52]. Эмпаглифлозин в дозе 10 и 25 мг снижает концентрацию глюкозы в плазме крови независимо от приема пищи. Как уже было сказано, механизм действия иНГЛТ-2 не зависит от функционального состояния β-клеток поджелудочной железы и метаболизма инсулина, что способствует низкому риску возможного развития гипогликемии. Отмечено положительное влияние эмпаглифлозина на суррогатные маркеры функции β-клеток, включая индекс HOMA-β (модель для оценки функциональной активности β-клеток) и отношение проинсулина к инсулину. Кроме того, дополнительное выведение глюкозы почками вызывает потерю калорий, что сопровождается уменьшением объема жировой ткани и снижением массы тела.

Получены полные данные исследования III фазы EMPEROR-Reduced с участием взрослых пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса при наличии сахарного диабета и без данного заболевания. Продемонстрировано, что прием эмпаглифлозина ассоциирован со значимым 25% снижением относительного риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по причине сердечной недостаточности, составляющих первичную конечную точку. В исследовании оценивался эффект применения эмпаглифлозина (10 мг) на фоне стандартной терапии по сравнению с плацебо. Результаты были представлены на ежегодном Конгрессе Европейского кардиологического общества ESC 2020 и опубликованы в журнале The New England Journal of Medicine.

Эмпаглифлозин также снизил относительный риск первой и повторной госпитализации по причине сердечной недостаточности на 30% и существенно замедлил снижение функции почек.

Результаты первичной конечной точки в подгруппах пациентов не зависели от наличия или отсутствия сахарного диабета 2-го типа. Анализ ключевых вторичных конечных точек исследования показал, что эмпаглифлозин снизил относительный риск первой и повторной госпитализаций по причине сердечной недостаточности на 30%. Кроме того, скорость снижения рСКФ, показателя функции почек, при приеме эмпаглифлозина была более медленной, чем в случае применения плацебо.

ВЛИЯНИЕ ИНГЛТ-2 НА КОМПОНЕНТЫ АДИПО-СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ОСИ В РЕАЛЬНОМ КЛИНИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ

В открытом проспективном исследовании под наблюдением находились 27 пациентов с СД 2-го типа обоего пола с неалкогольным стеатогепатитом, 19 из которых получали дапаглифлозин в дозе 10 мг (первая группа), а 8 пациентов — эмпаглифлозин (вторая группа).

В 1-й группе состояло 8 мужчин (средний возраст 57±7 лет) и 11 женщин (средний возраст 62±7 лет); во 2-й группе — 5 мужчин (средний возраст 56±7 лет) и 3 женщины (средний возраст 61±7 лет).

Длительность лечения составила 12 недель (табл. 2).

Маркеры воспаления и показатели метаболизма адипо-сердечно-сосудистой оси (АССО) у больных, получавших дапаглифлозин и эмпаглифлозин, статистически значимо не различались между собой за период наблюдения (12 недель приема препаратов иНГЛТ-2).

Если судить в целом об эффективности препаратов группы иНГЛТ-2, она очевидна. Выявлены отличия лишь по содержанию ФЛА-2 через 12 недель. В первой группе, получавшей дапаглифлозин, ФЛА-2 составила 589,21±10,24 мг/мл, а у больных, получавших эмпаглифлозин, — 512±12,24 мг/мл.

Что касается КЖК, то через 12 недель после приема препарата статистически значимых отклонений от исходного уровня КЖК в обеих группах по сравнению с исходными значениями не выявлено. Наиболее рефрактерным показателем в обеих группах являлось содержание КЖК, которое не менялось в процессе исследования как в первой, так и во второй группе. Статистически значимых отличий также не выявлено. Более длительный период наблюдения и сравнительная характеристика эффективности препаратов иНГЛТ-2, определение их фармакологической ниши внесут ясность для назначения и дапаглифлозина, и эмпаглифлозина с учетом их метаболической эффективности и профилактики сердечно-сосудистых событий у больных СД 2-го типа.

Таким образом, проведенное нами исследование выявило четкую тенденцию к снижению инсулина, РСП-4, метилглиоксаля и ФЛА-2 после лечения ингибиторами иНГЛТ-2. Отмечена прямая корреляция между содержанием РСП-4 и уровнем ФЛА-2, метилглиоксалем и инсулином. У больных СД 2-го типа и НАЖБП в стадии НАСГ выявлена обратная корреляционная зависимость между уровнем РСП-4 и бутиратом (по содержанию КЖК). РСП-4 является показателем нарушения тканевого метаболизма, ранним диагностическим критерием факторов риска сердечно-сосудистых событий, диагностическим критерием хронического, субклинически протекающего системного воспаления, локальным проявлением которого является развитие и прогрессирование НАСГ, а также целого ряда метаболических заболеваний и формирование множественной политопной рецепторной резистентности у больных СД 2-го типа. Кроме того, полученные данные

Таблица 2

Показатели гликированного гемоглобина, индекса массы тела, скорости клубочковой фильтрации, маркеров воспаления и тканевого метаболизма у больных после 12-недельного курса терапии иНГЛТ-2

Table 2

Indicators of glycated hemoglobin, body mass index, glomerular filtration rate, markers of inflammation, and tissue metabolism in patients after 12 weeks of iSGLT-2 therapy

Показатель	Дапаглифлозин, n=19		Уровень значимости	Эмпаглифлозин, n=9		Уровень значимости
	до лечения	после лечения		до лечения	после лечения	
Средний гликированный гемоглобин, %	8,7	8,2	p=0,001	9,0	8,4	p=0,001
Средний индекс массы тела, кг/м²	27,9	27,2	p=0,001	28,1	27,8	p=0,001
Средняя скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м²	76	74	p=0,001	73	71	p=0,001
Инсулин, мкМЕ	34,65±4,16	30,35±4,16	p=0,001	34,65±4,16	29,23±6,33	p=0,001
РСП-4, мкг/л	55,83±2,92	36,52+0,23	p=0,001	55,83±2,92	33,06+0,34	p=0,001
Метилглиоксаль, нмоль/л	520,75±114,35	391,12±12,32	p=0,001	520,75±114,35	396,08±10,12	p=0,001
Оксид азота, мкмоль/л	139±7,21	98,14±11,4	p=0,001	139±7,21	103,22±14,2	p=0,001
ФЛА2, мг/мл	650,2±13,79	589,21±10,24	p=0,001	650,2±13,79	512±12,24	p=0,001

свидетельствуют о том, что метаболическая стабильность и устойчивость кишечной микробиоты является более постоянной величиной, чем тканевой метаболизм, и разрушить метаболическую память кишечной микробиоты в соответствии с заданными конечными целевыми точками достаточно сложно. Взаимосвязь этих двух аспектов метаболизма является новым и малоизученным аспектом патогенеза многих заболеваний и требует дальнейших исследований, которые позволят управлять процессами метаболизма кишечной микробиоты и предотвратить развитие целого кластера метаболических заболеваний.

ВЫВОДЫ

У пациентов СД 2-го типа с НАСГ наблюдается достоверное увеличение РСП-4 и метилглиоксаля в сыворотке крови по сравнению с контролем.

Метилглиоксаль повреждает аргининовые остатки белков, нарушает передачу инсулинового сигнала, ингибирует ферменты и играет ключевую роль в развитии инсулинорезистентности и гипергликемии.

Высокая активность маркеров воспаления у пациентов СД 2-го типа с НАСГ является диагностическим и прогностическим критерием активности воспалительного процесса в печени с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

Гипергликемия индуцирует выработку свободных радикалов, снижает активность синтазы оксида азота и нарушает чувствительность рецепторов к инсулину и приводит к развитию эндотелиальной дисфункции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В соответствии с результатами нашего исследования, в полной мере согласующимися с немногочисленными литературными данными, высокий уровень ретинолсвязывающего белка РСП-4 можно использовать как маркер неблагоприятного прогноза у пациентов СД 2-го типа и НАЖБП, а также высоким риском ССЗ.

Именно динамическое исследование содержания РСП-4 (снижение уровня с 139±7,21 до 103,22±14,2 мкмоль/л) позволило осуществить контроль за эффективностью сахароснижающих препаратов, в частности, эмпаглифлозина, который продемонстрировал устойчивые сердечно-сосудистые преимущества независимо от числа контролируемых факторов сердечно-сосудистого риска, а также имеет доказательные данные о снижении сердечно-сосудистой смерти на 38%, что поможет практикующим врачам ускорять принятие решения в их клинической практике в отношении подгруппы пациентов, незамедлительно нуждающихся в терапии препаратами.

Данное исследование сумело продемонстрировать предельную диагностическую информативность РСП-4 у больных СД 2-го типа, ожирением, НАСГ и осуществить мониторинг эффективности иНГЛТ в терапии СД 2-го типа, НАЖБП и уменьшении кардиометаболических рисков.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 9th ed. 2019.
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред.

И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. Выпуск 9. М.; 2021.
3. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas, 7th ed. 2015.
4. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. 2015; 38(1): 140–9. DOI: 10.2337/dc14-2441.
5. Giovannucci E., Harlan D.M., Archer M.C. et al. Diabetes and cancer: a consensus report. Diabetes Care. 2010; 33(7): 1674–85. DOI: 10.2337/dc10-0666.
6. Garber A.J., Abrahamson M.J., Barzilay J.I. et al. Consensus statement by the american association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm — 2017 executive summary. Endocr Pract. 2017; 23(2): 207–38. DOI: 10.4158/EP161682.CS.
7. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2017. Diabetes Care. 2017; 40(1): S1–135.
8. Данковцева Е.Н., Затейщиков Д.А. Биомаркёры в кардиологии: Липопротеинассоциированная фосфолипаза А2. Фарматека. 2007; 15: 22–8.
9. Lin X.H., Xu M.T., Tang J.Y. et al. Effect of intensive insulin treatment on plasma levels of lipoprotein-associated phospholipase A_2 and secretory phospholipase A_2 in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. Lipids Health Dis. 2016; 15(1): 203. DOI: 10.1186/s12944-016-0368-3.
10. Kim M., Song G., Kang M. et al. Replacing carbohydrate with protein and fat in prediabetes or type-2 diabetes: greater effect on metabolites in PBMC than plasma. Nutr Metab (Lond). 2016; 13: 3. DOI: 10.1186/s12986-016-0063-4.
11. Acevedo M., Varleta P., Kramer V. et al. Comparison of Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 and High Sensitive C-Reactive Protein as Determinants of Metabolic Syndrome in Subjects without Coronary Heart Disease: In Search of the Best Predictor. Int J Endocrinol. 2015; 2015: 934681. DOI: 10.1155/2015/934681.
12. Canning P., Kenny B.A., Prise V. et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) as a therapeutic target to prevent retinal vasopermeability during diabetes. ProcNatlAcadSciUSA. 2016; 113(26): 7213–8. DOI: 10.1073/pnas.1514213113.
13. Жлоба А.А., Субботина Т.Ф., Алексеевская Е.С. Содержание окислов азота в плазме крови здоровых лиц в зависимости от возраста. Клиническая лабораторная диагностика. 2016; 11: 760–5.
14. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Липотоксичность и метаболические нарушения при ожирении. РЖГГК. 2010; 1: 4–12.
15. Титов В.Н., Крылин В.В., Ширяева Ю.К. Профилактика атеросклероза. Избыток в пище пальмитиновой кислоты — причина гиперхолестеринемии, синдрома воспаления, резистентности миоцитов к инсулину и апоптоза. Клиническая лабораторная диагностика. 2011; 2: 4–15.
16. Титов В.Н., Иванова К.В., Малышев П.П. и др. Единение патогенеза синдрома резистентности к инсулину и неалкогольной жировой болезни печени. Нарушение метаболизма жирных кислот и триглицеридов. Клиническая лабораторная диагностика. 2012; 11: 3–12.
17. Звенигородская Л.А., Шинкин М.В., Мкртумян А.М. и др. Роль печени и микрофлоры желудочно-кишечного тракта в патогенезе сахарного диабета 2 типа и ожирения. Эффективная фармакотерапия. 2020; 16(36): 32–42. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-36-32-42.
18. Звенигородская Л.А., Мкртумян А.М., Нилова Т.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у пациентов с сахарным диабетом 2 типа; особенности патогенеза и лечения. Русский Медицинский Журнал. 2017; 25(22): 1607–12.
19. Титов В.Н. Функция митохондрий, карнитин, коэнзим-А, жирные кислоты, глюкоза, цикл Рендлаиинсулин (лекция). Клиническая лабораторная диагностика. 2012; (2): 32–42.
20. Звенигородская Л.А., Нилова Т.В., Петраков А.В. Перекисное окисление липидов и активность липопротеинассоциированной фосфолипазы А2 в сыворотке крови у больных неалкогольной жировой болезнью печени. Поликлиника. 2015; 5: 48–52.
21. Бутаева С.Г., Аметов А.С., Бугров А.В., Долгов В.В. Вариабельность уровня глюкозы в крови и окислительный стресс у больных сахарным диабетом 2 типа на фоне сахароснижающей терапии. Терапевтический архив. 2017; 89(10): 36–9.
22. Титов В.Н., Дмитриев В.А., Ощепкова Е.В. и др. Биологическая реакция воспаления, метилглиоксаль плазмы крови, функциональные и структурные изменения артерий эластического типа на ранней стадии гипертонической болезни. Клиническая лабораторная диагностика. 2012; 8: 3–8.
23. Ширяева Ю.К., Крылин В.В., Титов В.Н. Хроматографическое определение метилглиоксаля в плазме крови как тест гликотоксичности и накопления конечных продуктов гликирования. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2012; 153 (1): 129–32.
24. Звенигородская Л.А., Петраков А.В., Нилова Т.В. Клиническое значение определения метилглиоксаля в сыворотке крови как тест гликотоксичности при НАЖБП и СД2 типа. Тезисы 45 сессии ЦНИИГ. 2019: 20.
25. Казимирский А.Н., Порядин Г.В., Салмаси Ж.М., Семенова Л.Ю. Эндогенные регуляторы иммунной системы (sCD100, малоновый диальдегид, аргиназа). Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2017; 164(11): 652–60.

26. Шилов А.М., Осия А.Щ., Еремина И.Е. Место нитратов и нитратоподобных препаратов в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца. Consilium medicum. 2011; 5: 99–102.
27. Титов В.Ю., Иванова А.В., Агапов М.А., Петров В.А. Содержание нитрита и N-нитросоединений плазмы как диагностический тест неспецифического воспаления. Клиническая лабораторная диагностика. 2011; 11: 13–9.
28. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Оксид азота в регуляции функциональной активности физиологических систем. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2000; 4: 16–21.
29. Каминская Л.Ю. Филипова Н.А., Жлоба А.А., Эмануель В.Л. Лабораторная технология выявления NO-синтазной активности. Клиническая лабораторная диагностика. 2007; 2: 49–50.
30. Ивашкин В.Т., Ивашкин К.В. Кишечный микробиом как фактор регуляции деятельности энтеральной и центральной нервной системы. Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2017; 27(5): 11–9.
31. Богомолов П.О., Мациевич М.В., Кокина К.Ю. и др. Патогенетическое обоснование подходов к лечению неалкогольной жировой болезни печени. Клиническая медицина. 2017; 95(12): 1077–85. DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-12-1077-1085.
32. Драпкина О.М., Деева Т.А., Волкова Н.П., Ивашкин В.Т. Современные подходы к диагностике и лечению НАЖБП. Тер. архив. 2014; 86(10): 116–23.
33. Горожанская Э.Г. Свободно радикальное окисление и механизмы антиоксидантной защиты в нормальной клетке и при опухолевых заболеваниях. Клиническая лабораторная диагностика. 2010; 6: 28–44.
34. Груздева О.В., Суслова Т.Е., Кремено С.В., Левашкина Е.А. Роль NO-синтазы тромбоцитов в реализации инсулинопосредованного антиагрегационного эффекта у больных сахарным диабетом 2 типа. Клиническая лабораторная диагностика. 2010; 5: 48–50.
35. Атраментова Л.А., Кравчун Н.А., Полторак В.В. и др. Оценка риска развития НАЖБП у больных СД 2 типа по сочетанному паттерну ретинол-связывающего протеина-4, адипонектина высокого молекулярного веса и индексу массы тела. Проблемы эндокринной патологии. 2015; 3: 15–23.
36. Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В., Маркина Н.В., Гарбузова М.А. Уникальные эффекты метформина в лечении метаболического синдрома. РМЖ. 2009; 10: 692.
37. Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Фомин В.В. Болезни печени: патогенетическая роль кишечного микробиома и потенциал терапии по его модуляции. Терапевтический архив. 2017; 89(8): 120–8.
38. Caricilli A.M., Saad M.J. The role of gut microbiota on insulin resistance. Nutrients. 2013; 5(3): 829–51. DOI: 10.3390/nu5030829.
39. Титов В.Н. Сочетанные нарушения эссенциальных жирных кислот и эндотелий зависимой вазодилатации в патогенезе артериальной гипертонии и атеросклероза. Клиническая лабораторная диагностика. 2008; 10: 3–14.
40. Титов В.Н., Дмитриев Л.Ф., Крылин В.А. Метилглиоксаль-тест на нарушение биологических функций гомеостаза и эндоэкологии, низкий уровень глюкозы в цитозоле и глюконеогенез из жирных кислот. Терапевтический архив. 2010; 10: 71–7.
41. Звенигородская Л.А., Нилова Т.В., Варванина Г.Г., Петраков А.В. Содержание инсулина и активность маркеров воспаления у пациентов НАЖБП и СД 2 типа. Материалы конгресса «Профилактика и лечение метаболических нарушений и сосудистых заболеваний междисциплинарный подход». С. 19.
42. Ермолова Т.В., Ермолов С.Ю., Сологуб Т.В. и др. Нарушения портопеченочной гемодинамики при хронических заболеваниях печени на начальных стадиях фиброза и их коррекция. Фарматека. 2016; 15: 58–66.
43. Малышев И.Ю., Монастырская Е.А., Смирин Б.В., Манухина Е.Б. Гипоксия и оксид азота. Вестник РАМН. 2000; 9: 44–8.
44. Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Оксид азота в регуляции биологических функций. Методы определения в крови человека. Лаб. медицина. 2005; 7: 17–24.
45. Dhillon S. Dapagliflozin: A Review in Type 2 Diabetes. Drugs. 2019; 79(10): 1135–46. DOI: 10.1007/s40265-019-01148-3.
46. AstraZeneca. Forxiga (dapagliflozin): summary of product characteristics. 2019. https://www.ema.europa.eu/en. Accessed 4 Jun 2019.
47. Petrykiv S., Sjöström C.D., Greasley PJ. et al. Differential Effects of Dapagliflozin on Cardiovascular Risk Factors at Varying Degrees of Renal Function. Clin J Am Soc Nephrol. 2017; 12(5): 751–9. DOI: 10.2215/CJN.10180916.
48. Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P. et al. DECLARE–TIMI 58 Investigators. Blood pressure and glycaemic effects of dapagliflozin versus placebo in patients with type 2 diabetes on combination antihypertensive therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016; 4(3): 211–20. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00417-9.
49. Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P. et al. DECLARE–TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2018; 380(4): 347–57. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389.
50. Packer M., Anker S.D., Butler J. et al. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. Circulation. 2021; 143(4): 326–36. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051783.

51. Packer M., Anker S.D., Butler J. et al. EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. N Engl J Med. 2020; 383(15): 1413–24. DOI: 10.1056/NEJMoa2022190.
52. Griffin M., Rao V.S., Ivey-Miranda J. et al. Empagliflozin in Heart Failure: Diuretic and Cardiorenal Effects. Circulation. 2020; 142(11): 1028–39. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045691.

REFERENCES

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 9th ed. 2019.
2. Algoritmy spetsializirovannoy meditsinskoy pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. [Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus] Pod red. I.I. Dedova, M.V. Shestakovoy, A.Yu. Mayorova. Vypusk 9. Moskva; 2021. (in Russian).
3. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas, 7th ed. 2015.
4. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. 2015; 38(1): 140–9. DOI: 10.2337/dc14-2441.
5. Giovannucci E., Harlan D.M., Archer M.C. et al. Diabetes and cancer: a consensus report. Diabetes Care. 2010; 33(7): 1674–85. DOI: 10.2337/dc10-0666.
6. Garber A.J., Abrahamson M.J., Barzilay J.I. et al. Consensus statement by the american association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm — 2017 executive summary. Endocr Pract. 2017; 23(2): 207–38. DOI: 10.4158/EP161682.CS.
7. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes — 2017. Diabetes Care. 2017; 40(1): S1–135.
8. Dankovtseva Ye.N., Zateyshchikov D.A. Biomarkory v kardiologii: Lipoproteinassotsiirovannaya fosfolipaza A2. [Biomarkers in cardiology: Lipoprotein-associated phospholipase A2]. Farmateka. 2007; 15: 22–8. (in Russian).
9. Lin X.H., Xu M.T., Tang J.Y. et al. Effect of intensive insulin treatment on plasma levels of lipoprotein-associated phospholipase A_2 and secretory phospholipase A_2 in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. Lipids Health Dis. 2016; 15(1): 203. DOI: 10.1186/s12944-016-0368-3.
10. Kim M., Song G., Kang M. et al. Replacing carbohydrate with protein and fat in prediabetes or type-2 diabetes: greater effect on metabolites in PBMC than plasma. Nutr Metab (Lond). 2016; 13: 3. DOI: 10.1186/s12986-016-0063-4.
11. Acevedo M., Varleta P., Kramer V. et al. Comparison of Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 and High Sensitive C-Reactive Protein as Determinants of Metabolic Syndrome in Subjects without Coronary Heart Disease: In Search of the Best Predictor. Int J Endocrinol. 2015; 2015: 934681. DOI: 10.1155/2015/934681.
12. Canning P., Kenny B.A., Prise V. et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) as a therapeutic target to prevent retinal vasopermeability during diabetes. ProcNatlAcadSciUSA. 2016; 113(26): 7213–8. DOI: 10.1073/pnas.1514213113.
13. Zhloba A.A., Subbotina T.F., Alekseyevskaya Ye.S. Soderzhaniye okislov azota v plazme krovi zdorovykh lits v zavisimosti ot vozrasta. [The content of nitrogen oxides in the blood plasma of healthy individuals depending on age]. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2016; 11: 760–5. (in Russian).
14. Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V. Lipotoksichnost' i metabolicheskiye narusheniya pri ozhirenii. [Lipotoxicity and metabolic disorders in obesity]. RZHGGK. 2010; 1: 4–12. (in Russian).
15. Titov V.N., Krylin V.V., Shiryayeva Yu.K. Profilaktika ateroskleroza. Izbytok v pishche pal'mitinovoy kisloty — prichina giperkholesterinemii, sindroma vospaleniya, rezistentnosti miotsitov k insulinu i apoptoza. [Prevention of atherosclerosis. Excess dietary palmitic acid is the cause of hypercholesterolemia, inflammation syndrome, myocyte resistance to insulin and apoptosis]. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2011; 2: 4–15. (in Russian).
16. Titov V.N., Ivanova K.V., Malyshev P.P. i dr. Yedineniye patogeneza sindroma rezistentnosti k insulinu i nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni. Narusheniye metabolizma zhirnykh kislot i triglitseridov. [Unity of the pathogenesis of insulin resistance syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. Violation of the metabolism of fatty acids and triglycerides]. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2012; 11: 3–12. (in Russian).
17. Zvenigorodskaya L.A., Shinkin M.V., Mkrtumyan A.M. i dr. Rol' pecheni i mikroflory zheludochno-kishechnogo trakta v patogeneze sakharnogo diabeta 2 tipa i ozhireniya. [The role of the liver and microflora of the gastrointestinal tract in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus and obesity]. Effektivnaya farmakoterapiya. 2020; 16(36): 32–42. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-36-32-42 (in Russian).
18. Zvenigorodskaya L.A., Mkrtumyan A.M., Nilova T.V. i dr. Nealkogol'naya zhirovaya bolezn' pecheni u patsiyentov s sakharnym diabetom 2 tipa; osobennosti patogeneza i lecheniya. [Non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus; features of pathogenesis and treatment]. Russkiy Meditsinskiy Zhurnal. 2017; 25(22): 1607–12. (in Russian).
19. Titov V.N. Funktsiya mitokhondriy, karnitin, koenzim-A, zhirnyye kisloty, glyukoza, tsikl Rendlaiinsulin (lektsiya). [Mitochondrial function, carnitine, co-

enzyme-A, fatty acids, glucose, Rendleyinsulin cycle (lecture)]. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2012; (2): 32–42. (in Russian).
20. Zvenigorodskaya L.A., Nilova T.V., Petrakov A.V. Perekisnoye okisleniye lipidov i aktivnost' lipoprotein-assotsiirovannoy fosfolipazy A2 v syvorotke krovi u bol'nykh nealkogol'noy zhirovoy bolezn'yu pecheni. [Lipid peroxidation and activity of lipoprotein-associated phospholipase A2 in blood serum in patients with non-alcoholic fatty liver disease]. Poliklinika. 2015; 5: 48–52. (in Russian).
21. Butayeva S.G., Ametov A.S., Bugrov A.V., Dolgov V.V. Variabel'nost' urovnya glyukozy v krovi i okislitel'nyy stress u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa na fone sakharosnizhayushchey terapii. [Blood glucose variability and oxidative stress in type 2 diabetic patients on hypoglycemic therapy]. Terapevticheskiy arkhiv. 2017; 89(10): 36–9. (in Russian).
22. Titov V.N., Dmitriyev V.A., Oshchepkova Ye.V. i dr. Biologicheskaya reaktsiya vospaleniya, metilglioksal' plazmy krovi, funktsional'nyye i strukturnyye izmeneniya arteriy elasticheskogo tipa na ranney stadii gipertonicheskoy bolezni. [Biological reaction of inflammation, blood plasma methylglyoxal, functional and structural changes in elastic type arteries at an early stage of hypertension]. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2012; 8: 3–8. (in Russian).
23. Shiryayeva Yu.K., Krylin V.V., Titov V.N. Khromatograficheskoye opredeleniye metilglioksalya v plazme krovi kak test glikotoksichnosti i nakopleniya konechnykh produktov glikirovaniya. [Chromatographic determination of methylglyoxal in blood plasma as a test for glycotoxicity and accumulation of advanced glycation end products]. Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny. 2012; 153 (1): 129–32. (in Russian).
24. Zvenigorodskaya L.A., Petrakov A.V., Nilova T.V. Klinicheskoye znacheniye opredeleniya metilglioksalya v syvorotke krovi kak test glikotoksichnosti pri NAZHBP i SD2 tipa. [Clinical significance of the determination of methylglyoxal in serum as a test of glycotoxicity in NAFLD and type 2 diabetes]. Tezisy 45 sessii TSNIIG. 2019: 20. (in Russian).
25. Kazimirskiy A.N., Poryadin G.V., Salmasi Zh.M., Semenova L.Yu. Endogennyye regulyatory immunnoy sistemy (sCD100, malonovyy dial'degid, arginaza). [Endogenous regulators of the immune system (sCD100, malondialdehyde, arginase)]. Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny. 2017; 164(11): 652–60. (in Russian).
26. Shilov A.M., Osiya A.SHCH., Yeremina I.Ye. Mesto nitratov i nitratopodobnykh preparatov v lechenii patsiyentov s ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa. [The place of nitrates and nitrate-like drugs in the treatment of patients with coronary heart disease]. Consilium medicum. 2011; 5: 99–102. (in Russian).
27. Titov V.Yu., Ivanova A.V., Agapov M.A., Petrov V.A. Soderzhaniye nitrita i N-nitrosoyedineniy plazmy kak diagnosticheskiy test nespetsificheskogo vospaleniya. [Plasma nitrite and N-nitro compounds as a diagnostic test for nonspecific inflammation]. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2011; 11: 13–9. (in Russian).
28. Ivashkin V.T., Drapkina O.M. Oksid azota v regulyatsii funktsional'noy aktivnosti fiziologicheskikh sistem. [Nitric oxide in the regulation of the functional activity of physiological systems]. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii. 2000; 4: 16–21. (in Russian).
29. Kaminskaya L.Yu. Filipova N.A., Zhloba A.A., Emanuyel' V.L. Laboratornaya tekhnologiya vyyavleniya NO-sintaznoy aktivnosti. [Laboratory technology for detection of NO-synthase activity]. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2007; 2: 49–50. (in Russian).
30. Ivashkin V.T., Ivashkin K.V. Kishechnyy mikrobiom kak faktor regulyatsii deyatel'nosti enteral'noy i tsentral'noy nervnoy sistemy. [Intestinal microbiome as a factor in the regulation of the activity of the enteric and central nervous system]. Ros.zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. 2017; 27(5): 11–9. (in Russian).
31. Bogomolov P.O., Matsiyevich M.V., Kokina K.Yu. i dr. Patogeneticheskoye obosnovaniye podkhodov k lecheniyu nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni. [Pathogenetic substantiation of approaches to the treatment of non-alcoholic fatty liver disease]. Klinicheskaya meditsina. 2017; 95(12): 1077–85. DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-12-1077-1085. (in Russian).
32. Drapkina O.M., Deyeva T.A., Volkova N.P., Ivashkin V.T. Sovremennyye podkhody k diagnostike i lecheniyu NAZHBP. [Modern approaches to the diagnosis and treatment of NAFLD]. Ter.arkhiv. 2014; 86(10): 116–23. (in Russian).
33. Gorozhanskaya E.G. Svobodno radikal'noye okisleniye i mekhanizmy antioksidantnoy zashchity v norme i pri opukholevykh zabolevaniyakh. [Free radical oxidation and antioxidant defense mechanisms in normal cells and in tumor diseases]. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2010; 6: 28–44. (in Russian).
34. Gruzdeva O.V., Suslova T.Ye., Kremeno S.V., Levashkina Ye.A. Rol' NO-sintazy trombotsitov v realizatsii insulinoposredovannogo antiagregatsionnogo effekta u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa. [The role of platelet NO-synthase in the implementation of insulin-mediated antiaggregation effect in patients with type 2 diabetes mellitus]. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2010; 5: 48–50. (in Russian).
35. Atramentova L.A., Kravchun N.A., Poltorak V.V. i dr. Otsenka riska razvitiya NAZHBP u bol'nykh SD 2 tipa po sochetannomu patternu retinol-svyazyvayushchego proteina-4,adiponektina vysokogo molekulyarnogo vesa i indeksu massy tela. [Evaluation of the risk of

developing NAFLD in patients with type 2 diabetes according to the combined pattern of retinol-binding protein-4, high molecular weight adiponectin and body mass index]. Problemy endokrinnoy patologii. 2015; 3: 15–23. (in Russian).
36. Mkrtumyan A.M., Biryukova Ye.V., Markina N.V., Garbuzova M.A. Unikal'nyye effekty metformina v lechenii metabolicheskogo sindroma. [Unique effects of metformin in the treatment of metabolic syndrome. breast cancer]. RMZH. 2009; 10: 692. (in Russian).
37. Aytbayev K.A., Murkamilov I.T., Fomin V.V. Bolezni pecheni: patogeneticheskaya rol' kishechnogo mikrobioma i potentsial terapii po yego modulyatsii. [Liver diseases: the pathogenetic role of the intestinal microbiome and the potential of therapy for its modulation]. Terapevticheskiy arkhiv. 2017; 89(8): 120–8. (in Russian).
38. Caricilli A.M. Saad M.J. The role of gut microbiota on insulin resistance.Nutrients. 2013; 5(3): 829–51. DOI: 10.3390/nu5030829.
39. Titov V.N. Sochetannyye narusheniya essentsial'nykh zhirnykh kislot i endoteliy zavisimoy vazodilkatatsii v patogeneze arterial'noy gipertonii i ateroskleroza. [Combined disorders of essential fatty acids and endothelium-dependent vasodilation in the pathogenesis of arterial hypertension and atherosclerosis]. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2008; 10: 3–14. (in Russian).
40. Titov V.N., Dmitriyev L.F., Krylin V.A. Metilglioksal'-test na narusheniye biologicheskikh funktsiy gomeostaza i endoekologii, nizkiy uroven' glyukozy v tsitozole i glyukoneogenez iz zhirnykh kislot. [Methylglyoxal test for violation of the biological functions of homeostasis and endoecology, low glucose levels in the cytosol and gluconeogenesis from fatty acids]. Terapevticheskiy arkhiv. 2010; 10: 71–7. (in Russian).
41. Zvenigorodskaya L.A., Nilova T.V., Varvanina G.G., Petrakov A.V. Soderzhaniye insulina i aktivnost' markerov vospaleniya u patsiyentov NAZHBP i SD 2 tipa. [Insulin content and activity of inflammatory markers in patients with NAFLD and type 2 diabetes]. Materialy kongressa «Profilaktika i lecheniye metabolicheskikh narusheniy i sosudistykh zabolevaniy mezhdistsiplinarnyy podkhod». P. 19. (in Russian).
42. Yermolova T.V., Yermolov S.Yu., Sologub T.V. i dr. Narusheniya portopechenochnoy gemodinamiki pri khronicheskikh zabolevaniyakh pecheni na nachal'nykh stadiyakh fibroza i ikh korrektsiya. [Portohepatic hemodynamic disorders in chronic liver diseases at the initial stages of fibrosis and their correction]. Farmateka. 2016; 15: 58–66. (in Russian).
43. Malyshev I.Yu., Monastyrskaya Ye.A., Smirin B.V., Manukhina Ye.B. Gipoksiya i oksid azota. [Hypoxia and nitric oxide]. Vestnik RAMN. 2000; 9: 44–8. (in Russian).
44. Metel'skaya V.A., Gumanova N.G. Oksid azota v regulyatsii biologicheskikh funktsiy. [Nitric oxide in the regulation of biological functions]. Metody opredeleniya v krovi cheloveka. Lab. meditsina. 2005; 7: 17–24. (in Russian).
45. Dhillon S. Dapagliflozin: A Review in Type 2 Diabetes. Drugs. 2019; 79(10): 1135–46. DOI: 10.1007/s40265-019-01148-3
46. AstraZeneca. Forxiga (dapagliflozin): summary of product characteristics. 2019. https://www.ema.europa.eu/en. Accessed 4 Jun 2019.
47. Petrykiv S., Sjöström C.D., Greasley PJ. et al. Differential Effects of Dapagliflozin on Cardiovascular Risk Factors at Varying Degrees of Renal Function. Clin J Am Soc Nephrol. 2017; 12(5): 751–9. DOI: 10.2215/CJN.10180916.
48. Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P. et al. DECLARE–TIMI 58 Investigators. Blood pressure and glycaemic effects of dapagliflozin versus placebo in patients with type 2 diabetes on combination antihypertensive therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016; 4(3): 211–20. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00417-9.
49. Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P. et al. DECLARE–TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2018; 380(4): 347–57. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389.
50. Packer M., Anker S.D., Butler J. et al. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. Circulation. 2021; 143(4): 326–36. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051783.
51. Packer M., Anker S.D., Butler J. et al. EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. N Engl J Med. 2020; 383(15): 1413–24. DOI: 10.1056/NEJMoa2022190.
52. Griffin M., Rao V.S., Ivey-Miranda J. et al. Empagliflozin in Heart Failure: Diuretic and Cardiorenal Effects. Circulation. 2020; 142(11): 1028–39. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045691.