

IMMUNOMODULATORY AND ANTI-INFLAMMATORY EFFECTS OF SGLT2 INHIBITORS IN CARDIOVASCULAR PATHOLOGY

Djurabekova Shahida Zoirovna

Scientific Advisor: Professor Agababyan Irina Rubenovna

Samarkand State Medical University Samarkand, Uzbekistan

Relevance. Cardiovascular diseases (CVDs) have long remained the leading cause of disability and mortality worldwide. The modern concept of cardiology views chronic low-grade systemic inflammation as a fundamental pathogenic mechanism that triggers and accelerates atherosclerosis, myocardial remodeling, and fibrosis [3, 4]. Consequently, the search for drugs possessing synergistic metabolic and anti-inflammatory properties represents a strategic imperative. The discovery of pronounced extra-pancreatic effects of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors has radically transformed therapeutic approaches to heart failure and ischemic heart disease [5]. This class of drugs (dapagliflozin, empagliflozin, etc.) not only optimizes hemodynamics and energy metabolism but also exhibits powerful immunomodulatory potential. Specifically, SGLT2 inhibitors are capable of regulating the phenotypic polarization of macrophages, suppressing the activity of the pro-inflammatory M1 pool and activating the protective anti-inflammatory M2 pool. This results in a reduction in serum levels of key cytokines (interleukins 1 β and 6, tumor necrosis factor- α) and mitigates inflammatory infiltration in cardiac and vascular tissues. A profound study and systematization of the molecular and cellular mechanisms underlying this anti-inflammatory action are essential for expanding the indications for SGLT2 inhibitors and developing targeted programs for personalized cardioprotection.

Keywords: SGLT2 inhibitors, immunomodulation, anti-inflammatory effect, macrophages, cytokines, cardiovascular pathology, myocardial remodeling, cardioprotection.

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИНГИБИТОРОВ SGLT2 ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

Джурабекова Шахида Зоировна

Научный руководитель: к.м.н., профессор Агабабян И.Р. - Самаркандский государственный медицинский университет Самарканд, Узбекистан.

Актуальность. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) на протяжении многих лет остаются ведущей причиной инвалидизации и смертности во всем мире. Современная концепция кардиологии рассматривает хроническое вялотекущее системное воспаление как фундаментальный патогенетический механизм, запускающий и ускоряющий процессы атеросклероза, ремоделирования миокарда и фиброза [1, 2]. В связи с этим поиск препаратов, обладающих синергетическим метаболическим и противовоспалительным действием, представляет собой стратегическую задачу. Открытие выраженных внепанкреатических эффектов у ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2) кардинально изменило подходы к терапии сердечной недостаточности и ишемической болезни сердца [5]. Данный класс препаратов (дапаглифлозин, эмпаглифлозин и др.) не только оптимизирует гемодинамику и энергетический обмен, но и демонстрирует мощный иммуномодулирующий потенциал. В частности, ингибиторы SGLT2 способны регулировать фенотипическую поляризацию макрофагов, подавляя активность провоспалительного пула M1 и активируя защитный противовоспалительный пул M2. Это приводит к снижению сывороточного уровня ключевых цитокинов (интерлейкинов $1(\beta)$ и 6, фактора некроза опухоли альфа) и ослаблению воспалительной инфильтрации в тканях сердца и сосудов. Глубокое изучение и систематизация молекулярно-клеточных механизмов этого противовоспалительного действия необходимы для расширения показаний к применению ингибиторов SGLT2 и создания таргетных программ персонализированной кардиопротекции.

Ключевые слова: ингибиторы SGLT2, иммуномодуляция, противовоспалительный эффект, макрофаги, цитокины, сердечно-сосудистая патология, ремоделирование миокарда, кардиопротекция.

Research Objective To study the immunomodulatory and anti-inflammatory effects of SGLT2 inhibitors (using dapagliflozin as an example) in patients with chronic heart failure (CHF) and to evaluate their impact on markers of systemic inflammation and myocardial remodeling processes.

Materials and Methods: The prospective study enrolled 86 patients with a verified diagnosis of CHF NYHA functional class (FC) II–III (mean age 64.2 ± 5.8 years). All patients exhibited signs of systemic inflammation, confirmed by a baseline elevation of high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP > 3 mg/L).

The patients were divided into two groups: 44 patients in the study group received standard CHF therapy combined with an SGLT2 inhibitor (dapagliflozin 10 mg/day), while 42 patients in the control group received standard therapy alone (ACE inhibitors/ARNI, beta-blockers, mineralocorticoid receptor antagonists). The follow-up period was 6 months.

Serum levels of pro-inflammatory cytokines, including hs-CRP, interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), and tumor necrosis factor- α (TNF- α), were evaluated in dynamics (at baseline and after 6 months) using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Transthoracic echocardiography was also performed to monitor the left ventricular mass index (LVMI) and atrial volumes. Statistical analysis was performed using SPSS Statistics software with the Wilcoxon and Mann-Whitney U tests.

Results and Conclusions: At baseline, the groups were comparable in terms of age, sex, and the severity of the inflammatory profile. After 6 months of treatment, the study group receiving dapagliflozin demonstrated a statistically significant reduction in the concentration of key pro-inflammatory markers: hs-CRP levels decreased by 34.2% ($p < 0.05$), IL-6 by 28.6% ($p < 0.05$), and TNF- α by 22.4% ($p < 0.05$) compared to baseline values. In the control group, the dynamics of these cytokines were

clinically and statistically insignificant. The reduction in the intensity of the inflammatory process in the study group was associated with an improvement in echocardiographic parameters: a reduction in LVMI by 8.6% ($p < 0.05$) and a significant decrease in CHF FC were observed in 65.9% of patients. No significant changes in LVMI were noted in the control group.

Conclusions: SGLT2 inhibitors (dapagliflozin) possess a pronounced extra-pancreatic anti-inflammatory and immunomodulatory action, significantly reducing the levels of systemic cytokines (hs-CRP, IL-6, TNF- α) in patients with CHF. The anti-inflammatory potential of this drug class is closely linked to the processes of reverse myocardial remodeling, which is clinically manifested by a reduction in left ventricular mass and an improvement in the functional status of patients, justifying their early initiation in cardiovascular pathology.

References

1. Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т. и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение // Кардиология. — 2020. — Т. 60, № 11. — С. 1–292.
2. Агабабян И. Р., Исмаилов А. А., Рузиева А. А. Особенности коморбидного течения хронической сердечной недостаточности и метаболического синдрома // Вестник врача (Самарканд). — 2023. — № 2 (109). — С. 45–51.
3. McDonagh T. A., Metra M., Adamo M. et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // European Heart Journal. — 2021. — Vol. 42, № 36. — P. 3599–3726.
4. Iacobellis G., Villasante Fricke M. N. Epicardial adipose tissue signaling in heart failure with preserved ejection fraction // Frontiers in Endocrinology. — 2022. — Vol. 13. — P. 931024.