



## Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

### Founders:

- State Institution «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»
- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;

eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

### Research article

A. Nesen, P. Semenovykh, V. Galchiskaya, Yu. Yakymenko,  
V. Chernyshov

doi: 10.31450/ukrjnd.3(79).2023.07

### Correction of the prooxidant-antioxidant balance disorders in patients with diabetic kidney disease

State Institution “L.T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kharkiv, Ukraine

### Citation:

Nesen A, Semenovykh P, Galchiskaya V, Yakymenko Yu, Chernyshov V. Correction of the prooxidant-antioxidant balance disorders in patients with diabetic kidney disease. Ukr J Nephrol Dial. 2023;3(79):45-53. doi: 10.31450/ukrjnd.3(79).2023.07.

**Abstract.** *The present study aimed to evaluate the effect of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor dapagliflozin therapy on the prooxidant-antioxidant balance (PAB) in patients with diabetic kidney disease.*

**Methods.** *A total of 88 patients with type 2 diabetes mellitus (DM) and diabetic nephropathy (DN) were included in this single-center randomized open-label prospective study. All patients were randomly divided into 2 groups: 45 patients received a standard course of treatment, which included antidiabetic drugs, renin-angiotensin-aldosterone system blockers, and HMG-CoA reductase inhibitors (statins). In addition to the standard therapy, the remaining 43 patients were prescribed the SGLT2 inhibitor dapagliflozin 10 mg per day. Patients were re-examined after 6 months of treatment. The blood PAB was calculated as the ratio of total hydroperoxides (THP) to total antioxidant activity (TAA). The level of THP and TAA was determined by the colorimetric method.*

**Results.** *PAB was significantly elevated in type 2 DM patients with nephropathy due to TAA decrease and THP level increase when compared to the control group. The highest values of PAB were found in the late stages of DN in patients with glomerular filtration rates <60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. In patients who received dapagliflozin, significant PAB elevation by 30,55% (p < 0.05) was observed as well as THP decrease and TAA increase in blood. In the standard therapy group, no significant changes in PAB parameters were detected.*

**Conclusions.** *Add-on treatment with dapagliflozin resulted in a more significant improvement of the PAB in patients with DN in comparison with standard treatment.*

**Key words:** *diabetic nephropathy, dapagliflozin, prooxidant-antioxidant balance, diabetes.*

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

© A. Nesen, P. Semenovykh, V. Galchiskaya, Yu. Yakymenko, V. Chernyshov, 2023.

Correspondence should be addressed to Polina Semenovykh: [polinasemenovykh@ukr.net](mailto:polinasemenovykh@ukr.net)

### Article history:

Received July 15, 2023,

Received in revised form

June 29, 2023

Accepted June 29, 2023



© Несен А. О., Семенових П. С., Гальчінська В. Ю., Якименко Ю. С., Чернишов В. А., 2023

УДК: 616.61:616.379-008.64-092-085

А.О. Несен, П.С. Семенових, В.Ю. Гальчінська, Ю.С. Якименко, В.А. Чернишов

## Корекція порушень прооксидантно-антиоксидантної рівноваги у хворих на діабетичну хворобу нирок

Державна установа «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків, Україна

**Резюме.** *Мета роботи:* визначення впливу медикаментозної терапії з додатковим призначенням інгібітору натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (НЗКТГ-2) дапагліфлозину на стан прооксидантно-антиоксидантного балансу (ПАБ) у хворих на діабетичну хворобу нирок.

*Методи.* До одноцентрового рандомізованого відкритого проспективного дослідження включено 88 хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу з діабетичною нефропатією (ДН). Всі хворі випадковим чином були розподілені у 2 групи: 45 пацієнтів отримували стандартний курс лікування, який включав антидіабетичні препарати, блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (статири). Решті, 43 хворим, додатково до стандартної терапії було призначено інгібітор НКЗТГ-2 дапагліфлозин в дозі 10 мг на добу. Повторне обстеження пацієнтів проводили після 6 місяців лікування. Прооксидантно-антиоксидантний баланс сироватки крові розраховували як співвідношення вмісту тотальних гідропероксидів (ТГП) до тотальної антиоксидантної активності (ТАА). Вміст ТГП та ТАА визначали колориметричним методом.

*Результати.* У хворих на ЦД 2 типу з ураженням нирок має місце зростання ПАБ крові за рахунок зниження ТАА та підвищення рівня ТГП в порівнянні з групою контролю. Найвищі значення ПАБ виявлено на пізніх стадіях ДН у хворих зі швидкістю клубочкової фільтрації <60 мл/хв/1.73м<sup>2</sup>. В групі хворих, які отримували дапагліфлозин, спостерігалось вірогідне підвищення показника ПАБ на 30,55%,  $p < 0,05$  на фоні зменшення вмісту ТГП в крові та збільшення ТАА. В групі зі стандартною терапією суттєвих змін показників ПАБ виявлено не було.

*Висновки.* Комплексна терапія з додатковим призначенням дапагліфлозину в порівнянні зі стандартним лікуванням сприяла більш суттєвому покращенню прооксидантно-антиоксидантної рівноваги крові у хворих на ДН.

**Ключові слова:** діабетична нефропатія, дапагліфлозин, прооксидантно-антиоксидантний баланс, цукровий діабет.

**Вступ.** Глобальне зростання поширеності цукрового діабету (ЦД) і пов'язаних з ним метаболічних розладів призводить до істотного росту діабетичних ускладнень, які значно погіршують якість життя і підвищують рівень смертності пацієнтів [1]. Поширеність ЦД 2 типу в Україні досить висока і становить близько 20 % у загальній популяції та понад 50 % у певних соціальних групах [2].

Важливо, що саме ЦД 2 типу становить близько 90% всіх випадків діабету і, за результатами численних досліджень, є системним кардіометаболічним захворюванням, яке характеризується розвитком макро- та мікросудинних ускладнень [3].

Діабетична хвороба нирок, також відома як діабетична нефропатія (ДН) – це ураження нирок, викликане діабетом, яке характеризується склеротичними, запальними та фібротичними змінами

в тканині нирок, прогресивним зниженням фільтраційної функції нирок, наслідком чого є розвиток хронічної ниркової недостатності. Клінічно ДН проявляється альбумінурією, артеріальною гіпертензією і зниженням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). За даними різних авторів дане ускладнення розвивається у 20-40% пацієнтів з ЦД [4]. Відзначається, що ДН супроводжується більш різким, в порівнянні з недіабетичними нефрологічними захворюваннями, погіршенням функції нирок [5]. Крім того, діабетичне ураження нирок призводить до високої серцево-судинної захворюваності та смертності і суттєвого зниження якості життя хворих. В результаті ДН стає важким економічним тягарем як для хворого, так і для держави в цілому.

Важливу роль в патогенезі ДН відіграє накопичення вільних радикалів на фоні функціональної недостатності антиоксидантних ферментів з подальшим розвитком оксидативного стресу (ОС). Доведено, що ОС призводить до значних розладів гомеостазу та може стати однією з основних причин несприятливого перебігу діабетичних ускладнень. За несприятливих умов формуються молекули

Поліна Семенових  
polinasemenovkh@ukr.net

кули, що містять активні форми кисню (АФК) які ушкоджують ліпідний шар мембран клітин [6].

До АФК відносяться іони кисню, вільні радикали, перекиси як органічного, так і неорганічного походження. Як правило, це невеликі молекули з високою реактивністю завдяки наявності на зовнішньому електронному рівні неспареного електрона. АФК ініціюють вільно-радикальне окислення та в якості вторинних месенджерів регулюють перебіг метаболічних процесів, пов'язаних з фосфорилуванням білків, індують клітинні сигнали, модулюють фактори транскрипції, впливають на гідроліз фосфоліпідів. Патологічній дії АФК протистоїть потужна багатокомпонентна антиоксидантна система, представлена високомолекулярними і низькомолекулярними сполуками, які проявляють специфічну і неспецифічну антиоксидантну активність [7].

Оцінка прооксидантного та антиоксидантного статусу у хворих на ДН знаходиться в фокусі інтенсивних досліджень. Раннє виявлення порушень антиоксидантної системи, які з'являються вже на стадії доклінічних проявів, дозволять запобігти або покращити перебіг ускладнень, пов'язаних з ЦД [8]. В той же час, визначення АФК в якості біомаркерів ОС викликає певні труднощі, оскільки ці сполуки надзвичайно реактивні та нестабільні.

В ряді досліджень продемонстровано досить ефективний метод оцінки ОС шляхом розрахунку показника прооксидантно-антиоксидантного балансу (ПАБ) крові. Останній визначається як співвідношення вмісту тотальних гідропероксидів (ТПП) до тотальної антиоксидантної активності (ТАА) [9].

Слід зазначити, що в сучасних клінічних рекомендаціях серцево-судинні та ниркові порушення визнані одними з найважливіших факторів, що впливають на вибір тактики лікування пацієнтів з ЦД 2 типу. Мета лікування фокусується на корекції факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань (ожиріння, артеріальна гіпертензія, паління). В свою чергу цукрознижувальна терапія, яка призначається на додаток до модифікації способу життя, повинна мати доведені переваги щодо зниження частоти кардіоренальних подій і не мати пов'язаних з ними негативних побічних ефектів. В цьому аспекті значний інтерес представляє відносно нова група препаратів з антидіабетичною дією - інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (НЗКТГ-2). В кількох масштабних клінічних дослідженнях останніх років отримано обнадійливі результати щодо кардіо- та нефропротекторних ефектів інгібіторів НЗКТГ-2 як при ЦД, так і при хронічній хворобі нирок (ХХН) [10]. Однак особливості впливу даної групи препаратів на показники ОС при ЦД 2 типу вивчено недостатньо.

**Мета роботи:** визначення впливу інгібітору НЗКТГ-2 дапагліфлозину на стан ПАБ у хворих на ЦД 2 типу з ДН.

**Пацієнти та методи.** Дослідження проводились у відділі профілактики та лікування хвороб нирок при коморбідних станах на базі клінічного відділення гіпертензій та захворювань нирок ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» в рамках науково-дослідної роботи «Розробити методи персоналізованого лікування та профілактики діабетичної нефропатії з урахуванням генетичної детермінованості», 2021-2023рр., № держреєстрації 0121U000019. Дослідження виконані згідно міжнародних стандартів щодо погодженої участі обстежених, етичної складової виконання досліджень та взяття біоматеріалу (протокол засідання Комісії з питань етики та деонтології № 28 від 15 квітня 2020р.)

В процесі виконання відкритого рандомізованого одноцентрового дослідження обстежено 88 хворих на ДН, які перебували на лікуванні в клініці ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України».

Критеріями включення пацієнтів були: наявність ЦД 2 типу, підписання інформованої згоди на участь у дослідженні. Критеріями виключення пацієнтів були: вік менше 18 років, вагітні жінки, хворі з декомпенсацією ЦД, наявність первинної патології нирок (сечокам'яна хвороба, інфекції вивідних шляхів, уроджені аномалії нирок), термінальна стадія ниркової недостатності, тяжкі захворювання печінки, злоякісні новоутворення, захворювання системи крові, відсутність інформованої згоди.

Вік хворих коливався від 43 до 80 років та становив в середньому ( $62,02 \pm 10,21$ ) роки. Контрольну групу склали 20 здорових осіб.

Серед хворих на ДН було 46 жінок та 42 чоловіка. Всі хворі випадковим чином були розподілені у 2 групи:

1 група (n = 43) отримували стандартний курс лікування, який включав антидіабетичні препарати, ефективність яких забезпечувала досягнення і підтримку задовільної компенсації ЦД, блокатори РААС (інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту або антагоністи рецепторів ангіотензину II) та інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (статици);

2 група (n = 45) додатково до стандартної терапії отримувала інгібітор НКЗТГ-2 дапагліфлозин в дозі 10мг на добу.

Повторне обстеження пацієнтів проводили після 6 місяців лікування.

План обстеження включав: вивчення антропометричних показників; лабораторні дослідження (клінічні аналізи крові та сечі); визначення функціонального стану нирок шляхом розрахунку швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою ЕРІ [11]; дослідження альбумінурії; визначення параметрів вуглеводного обміну та ліпідного спектру крові; електрокардіографія; ехокардіографія.

Всім залученим у дослідження хворим виконано антропометричні вимірювання з визначенням

росту і маси тіла та наступним обчисленням індексу маси тіла (ІМТ) як співвідношення маси тіла (кг) до росту (м), піднесеному в квадрат.

Для проведення біохімічних досліджень брали венозну кров вранці натщесерце, відокремлювали сироватку центрифугуванням і зразки сироватки заморожували при температурі мінус 80°C.

ПАБ сироватки крові розраховували як співвідношення вмісту ТГП в крові до ТАА та визначали в умовних одиницях (у.од.) [9]. Вміст ТГП (мкмоль/л) визначали колориметричним методом в реакції з пероксидазою хрому з використанням у якості хромогенного субстрату 3,3,5,5-тетраметилбензидіну дигідрохлориду. Діапазон вимірювання (5,0-1000) мкмоль/л, чутливість 5,0 мкмоль/л. ТАА (мкмоль тролокс-еквівалент) визначали колориметричним методом за реакцією з персульфатом амонію з використанням ТМБ у якості хромогенного субстрату. Діапазон вимірювання (10,0-700,0) мкмоль тролокс-еквівалент, чутливість 10,0 мкмоль тролокс-еквівалент.

Вимірювання оптичної щільності проводили на напівавтоматичному імуноферментному аналізаторі «Immunochem-2100» (США) (зав. №501322057FSE, 2012 р.).

Вміст альбуміну у сечі визначали імуноферментним методом з використанням набору реактивів «Альбумін-ІФА» виробництва «Гранум», Україна, серія 956/2. Діапазон визначення кон-

центрації від 0 мкг/мл до 400 мкг/мл. Чутливість – 0,5 мкг/мл.

Статистичну обробку проводили з використанням пакетів програм IBM®SPSS® Statistics 23.0. Перевірку нормальності розподілу показників здійснювали за допомогою тесту Шапіро-Уїлка. Різницю між групами в сукупностях з нормальним розподілом визначали за допомогою критерію Стьюдента. В групах, які не відповідали нормальному розподілу, кількісні показники в нез'язаних вибірках порівнювали за допомогою непараметричного критерію Манна—Уїтні. Для зв'язаних вибірок (динаміка лікування) використовували непараметричний критерій Вілкоксона. Дані наведені як середні величини та їх похибки ( $M \pm SD$ ) за нормального розподілу даних та як медіана ( $Me$ ) й інтерквантильний діапазон ( $Q_{25}$ – $Q_{75}$ ) за розподілу, відмінного від нормального. Різницю між значеннями вважали статистично достовірною за рівня критерію значущості  $p < 0,05$ .

**Результати.** На початку дослідження ми не виявили суттєвих розбіжностей за основними клініко-лабораторними параметрами між групою, яка отримувала дапагліфлозин, та пацієнтами зі стандартним лікуванням. Зокрема, групи вірогідно не відрізнялись за віком, статтю, показниками артеріального тиску, ІМТ, функціональним станом нирок, параметрами вуглеводного та ліпідного обміну (табл. 1).

Таблиця 1

### Основні демографічні та клініко-лабораторні характеристики обстежених хворих на початку дослідження

показник	1 група (n=43)	2 група (n=45)	p
Стать, чоловіки, % (n)	44,2 (19)	51,1 (23)	0,53
Вік, роки	62,67 ± 10,75	61,40 ± 11,23	0,61
Тривалість ЦД, роки	9 (6 – 13)	10 (7 – 15)	0,46
САТ, мм рт. ст.	138,34 ± 12,53	142,22 ± 15,32	0,64
ДАТ, мм рт. ст.	88,92 ± 8,47	94,56 ± 10,14	0,72
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,20±0,89	30,85±0,67	0,75
Креатинін, мкмоль/л	91,14 (83,12-113,44)	89,04 (69,52-104,31)	0,85
Сечовина, ммоль/л	7,70 (6,20-9,70)	7,15 (5,58-9,85)	0,96
ШКФ, мл/хв/1,73м <sup>2</sup>	68,89 (52,64-94,25)	70,68 (55,54-89,18)	0,63
альбумінурія, мг/л	335,83 ± 12,16	348,19 ± 11,34	0,74
HbA1c, %	7,85±5,44	7,76±6,15	0,97
ЗХС, ммоль/л	6,11 ± 2,17	6,28 ± 1,81	0,86
ТГ, ммоль/л	2,98 ± 0,17	3,14 ± 0,24	0,93
ЛПВЩ, ммоль/л	0,93 ± 0,06	0,98 ± 0,05	0,77

Примітки: ЦД – цукровий діабет, САТ – систолічний артеріальний тиск, ДАТ – діастолічний артеріальний тиск, ІМТ – індекс маси тіла, ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації, HbA1c – глікований гемоглобін, ЗХС – загальний холестерин, ТГ – тригліцериди, ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності.

Аналіз параметрів ОС показав, що розвиток нефропатії у пацієнтів з ЦД 2 типу супроводжується

вірогідним зниженням ТАА на фоні зростання вмісту ТГП в крові (табл. 2).

Таблиця 2

## Показники ПАБ крові у хворих ЦД 2 типу з ДН

Показник	ДН (n=88)	Контроль (n=20)	p
ТАА, мкмоль тролокс-еквівалент	370,6 (211,1 - 424,2)	670,4 (520,6 - 784,8)	p<0,01
ТГП, мкмоль/л	132,9 (96,5 - 147,6)	98,4 (72,2 - 110,8)	p<0,05
ПАБ, у.од.	0,35 (0,45 - 0,34)	0,15 (0,11 - 0,16)	p<0,01

Примітки: ТАА тотальна антиоксидантна активність, ТГП – тотальні гідропероксиди.

Крім того, як показали результати дослідження, при ДН має місце значне порушення ПАБ в порівнянні зі здоровими особами (табл. 2).

Як вже було зазначено вище, окислювально-відновлювальний потенціал визначається як співвідношення між прооксидантними та антиоксидантними агентами. В патологічних умовах цей стан може змінюватись. На тлі гіперглікемії активуються численні патогенетичні шляхи утво-

рення АФК, прискорюється розвиток судинного запалення та ендотеліальної дисфункції, що призводить до стрімкого виснаження компенсаторних механізмів антиоксидантного захисту та активації оксидативних процесів.

В нашому дослідженні аналізувались показники ПАБ залежно від ШКФ нирок у хворих на ЦД з нефропатією (рис. 1).

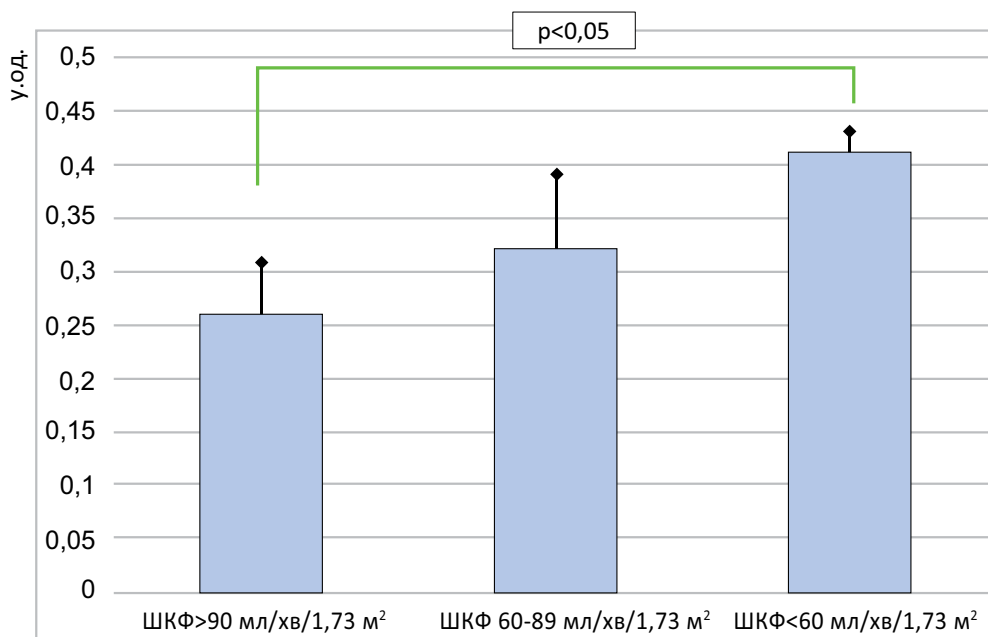


Рис. 1. ПАБ (у.од.) крові хворих на ДН в залежності від функціонального стану нирок.

У хворих на ДН найвищі значення ПАБ відмічались у осіб зі ШКФ менше 60 мл/хв/1,73м<sup>2</sup> та становили 0,41 (0,37-0,43), що вірогідно більше, ніж у осіб з нормальною ШКФ – 0,26 (0,19-0,31), p<0,05. У хворих на ДН зі ШКФ в межах від 60 мл/хв до 89 мл/хв показник ПАБ склав 0,32 (0,24-0,39). Вірогідних відмінностей досліджуваного параметра в порівнянні з групами обстежених з нормальною ШКФ та ШКФ менше 60 мл/хв/1,73м<sup>2</sup> виявлено не було.

В цілому, аналіз отриманих даних показав, що порушення окислювально-відновлювальної рівноваги має місце вже на ранніх етапах діабетичного ураження нирок та підсилюється по мірі прогресу-

вання захворювання. Механізми розвитку ОС при ДН знаходяться в фокусі інтенсивних досліджень і не повністю з'ясовані. Передбачається, що активація окислювальних процесів опосередковується численними сигнальними шляхами, які включають, зокрема, мітохондріальну дисфункцію, підвищену активність NADPH оксидази, порушення синтезу ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS) і недостатність механізмів антиоксидантного захисту.

Виходячи з того, що підвищення рівню ТГП і зменшення ТАА певною мірою відображають функціональні зміни в нирках у хворих на ЦД 2 типу, порушення ПАБ може свідчити про прогресування ДН.

В даному дослідженні ми порівнювали вплив різних режимів лікування на основні клініко-лабораторні параметри. Особливу увагу приділяли

показникам функціонального стану нирок та метаболічним характеристикам. Отримані дані представлено в таблиці 3.

Таблиця 3

### Динаміка показників функціонального стану нирок, антропометричних характеристик та метаболічних параметрів під впливом різних режимів лікування

Показник	стандартна терапія (n=43)		p	стандартна терапія + дапагліфлозин (n=45)		p
	до лікування	через 6 місяців		до лікування	через 6 місяців	
Креатинін, мкмоль/л	91,12 (83,05-113,11)	92,14 (85,55-114,60)	p=0,59	89,04 (69,52-104,31)	87,15 (66,40-102,06)	p=0,34
Сечовина, ммоль/л	7,70 (6,20-9,70)	7,94 (6,13-10,47)	p=0,92	7,15 (5,58-9,85)	6,85 (5,22-9,44)	p=0,12
ШКФ, мл/хв/1,73м <sup>2</sup>	68,89 (52,64-94,25)	69,19 (54,16-91,57)	p=0,82	70,68 (55,54-89,18)	68,34 (53,08-86,51)	p=0,16
альбумінурія, мг/л	335,83 ± 12,16	302,81 ± 4,46	p=0,24	348,19 ± 11,34	277,45 ± 2,15	p<0,05
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,20±0,89	31,47±0,93	p=0,12	30,85±0,67	27,41±0,72	p<0,01
НbA1c, %	7,85±5,44	7,31±5,68	p<0,05	7,76±6,15	7,22±5,31	p<0,01
ЗХС, ммоль/л	6,11 ± 2,17	5,74 ± 1,01	p<0,05	6,28 ± 1,81	5,54 ± 1,17	p<0,05
ТГ, ммоль/л	2,98 ± 0,17	2,47 ± 0,20	p<0,05	3,14 ± 0,24	2,52 ± 0,28	p<0,05
ЛПВЩ, ммоль/л	0,93 ± 0,06	0,99 ± 0,11	p=0,65	0,98 ± 0,05	1,03 ± 0,08	p=0,56

Примітки: ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації, ІМТ – індекс маси тіла, НbA1c – глікований гемоглобін, ЗХС – загальний холестерин, ТГ – тригліцериди, ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності.

Як видно з даних наведених в таблиці 2, застосування, як стандартної терапії, так і комплексного лікування з додатковим призначенням інгібітору НЗКТГ-2 дапагліфлозину, сприяло суттєвому покращенню вуглеводного та ліпідного обмінів в усіх групах обстежених хворих.

Комплексне лікування зі застосуванням дапагліфлозину виявилось більш ефективним у порівнянні зі стандартною терапією щодо впливу на альбумінурію і на масу тіла хворих. Зокрема, в групі хворих на ДН застосування базового лікування сприяло зменшенню екскреції альбуміну з сечею на 9,85 %. А додаткове призначення дапагліфлозину призводило до зниження альбумінурії на 20,4 % (p<0,05).

ІМТ в групі зі стандартним лікуванням за 6 місяців практично не змінився, в той же час в групі дапагліфлозину було виявлено вірогідне зниження даного показника на 12,9 % (p<0,01).

Вірогідної динаміки ШКФ під впливом обох схем медикаментозної терапії впродовж 6 місяців не виявлено. Слід зазначити, що ШКФ поступово знижується з віком навіть у здорових людей. При ЦД темпи падіння фільтраційної функції нирок зростають [4]. Виявлена на даному етапі стабілізація ШКФ свідчить про ефективність обраних режимів лікування.

Дослідження динаміки показників прооксидантно-антиоксидантної рівноваги, зокрема, ТАА та вмісту ТГП в крові під впливом різних режимів лікування представлено в таблиці 4.

Таблиця 4

### Вплив лікування на рівні ТАА та ТГП периферичної крові хворих на ДН

Показник	стандартна терапія (n=43)		p	стандартна терапія + дапагліфлозин (n=45)		p
	до лікування	через 6 місяців		до лікування	через 6 місяців	
ТАА, мкмоль тролокс-еквівалент	378,26 (295,56-465,73)	459,12 (392,65-501,34)	p<0,05	363,03 (278,64-424,54)	374,82 (296,19-425,61)	p=0,98
ТГП, мкмоль/л	138,50 (106,19-145,41)	112,28 (96,57-133,76)	p<0,01	126,37 (101,05-144,50)	119,01 (102,15-128,95)	p=0,56

Примітки: ТАА – тотальна антиоксидантна активність, ТГП – тотальні гідропероксиди.

Встановлено, що комплексна терапія з додатковим застосуванням дапагліфлозину виявилась більш ефективною щодо впливу на основні показники прооксидантної та антиоксидантної активності у порівнянні зі стандартним лікуванням.

Зокрема ТАА підвищилась на 21,42 % в групі хворих, що отримували дапагліфлозин. Водночас рівень ТГП знизився на 18,84 %.

Застосування стандартної базової терапії також призводило до незначного покращення досліджуваних показників ОС, однак ці зміни не були достовірними (рис. 2).

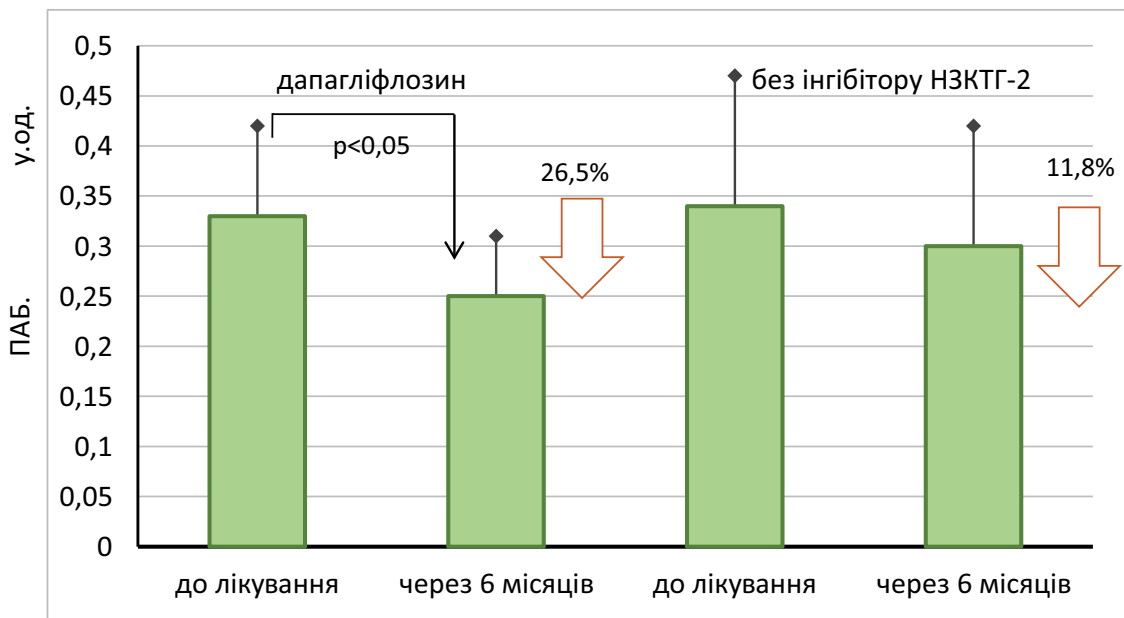


Рис. 2. Вплив комплексної терапії з додатковим призначенням дапагліфлозину на показник ПАБ крові хворих на ДН.

Так, на фоні лікування дапагліфлозином показник ПАБ зменшився на 26,5 % з 0,34 (0,26-0,42) до 0,25 (0,20-0,31),  $p < 0,02$ , а під впливом стандартного лікування на 11,8 % з 0,34 (0,29-0,47) до 0,30 (0,26-0,42), ( $p > 0,05$ ).

**Обговорення.** Наше дослідження показало, що у хворих на ДН комплексна терапія з додатковим призначенням дапагліфлозину виявилась більш ефективною щодо покращення функціонального стану нирок, метаболічних параметрів, зменшення ваги та відновлення прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в порівнянні зі стандартним лікуванням.

Отримані в цьому дослідженні дані узгоджуються з нашими попередніми результатами. Зокрема, нещодавно ми продемонстрували, що комплексна терапія зі застосуванням дапагліфлозину сприяла більш суттєвому зниженню рівня важливого біомаркера судинних уражень копептину в сироватці крові хворих на ДН в порівнянні зі стандартним лікуванням незалежно від функціонального стану нирок [12].

В нашій роботі виявлено суттєве зниження рівнів глікованого гемоглобіну та альбумінурії у хворих на ДН під впливом дапагліфлозину. Слід зазначити, що метаболічні та ренопротекторні ефекти інгібіторів НЗКТГ-2 підтверджені в кількох масштабних клінічних дослідженнях.

Зокрема, у випробуванні EMPA-REG OUTCOME лікування хворих на ЦД 2 типу емплагліфлозином у порівнянні з плацебо сприяло зниженню сумарної частоти ниркових ускладнень (макроальбумінурія, зниження ШКФ, початок замісної ниркової терапії, смерть, викликана патологією нирок) на 39% [13].

В дослідженні CREDENCE у пацієнтів з ЦД 2 типу, альбумінурією і середньою ШКФ 56 мл/хв/1,73м<sup>2</sup> канагліфлозин знижував не тільки ризик несприятливих ниркових подій, але і серйозних серцево-судинних ускладнень у порівнянні з плацебо [14]. У більш пізньому дослідженні DAPA-SKD у пацієнтів з альбумінурією та важкою ХХН (середня ШКФ у дослідженні складала 25 мл/хв/1,73м<sup>2</sup>) лікування дапагліфлозином супроводжувалося зниженням ризику прогресування ХХН до кінцевої стадії [15].

В якості можливих механізмів нефропротекторної дії інгібіторів НЗКТГ-2 розглядаються зменшення гіперфільтрації в нефроні, обмеження тубулоінтерстиційного пошкодження, пригнічення індукованої гіперглікемією продукції АФК і ангіотензиногена, гальмування процесу пошкодження мітохондрій і зміна сигнальних механізмів при обмеженні надходження в клітину енергетичних субстратів і кисню [16].

Виявлені нами антиоксидантні та нефропротекторні ефекти дапагліфлозину підтверджуються як експериментальними роботами інших авторів, так і клінічними випробуваннями останніх років.

Зокрема, роль інгібіторів НЗКТГ2 у запобіганні ОС при патології нирок досліджували Nasan та співавтори. В експерименті на щурах автори запропонували модель хронічного пошкодження нирок, викликаного введенням ізопреналіну, неселективного агоніста  $\beta$ -адренорецепторів, який викликає активацію ОС, запалення та апоптоз. Дана модель імітує особливості окислювального пошкодження нирок у людей. Введення ізопреналіну призводило до підвищення вмісту малонового діальдегіду в плазмі крові, активації окислення білків, а також до зростання активності мієлопероксидази у гомогенатах ниркової тканини. Інгібітор НЗКТГ-2 канагліфлозин нівелював практично всі вищепераховані небажані явища, які виникли після введення ізопреналіну. Застосування канагліфлозину супроводжувалась посиленням механізмів антиоксидантного захисту за рахунок активації аденозинмонофосфат кінази та eNOS, а також зменшенням утворення продуктів прискореного глікозування та окислення. Інфільтрація нирок запальними клітинами та площа фіброзу в гістологічній картині також помітно зменшувалися під впливом канагліфлозину [17].

Sugizaki et al. (2017) в експериментальній діабетичній моделі на db/db мишах, які отримували дієту з високим вмістом жирів, довели, що інгібітори НЗКТГ-2 покращують окислювально-відновлювальну рівновагу і зменшують ушкодження нирок вільними радикалами [18].

Shigiyama та ін. нещодавно продемонстрували, що додавання дапагліфлозину до терапії метформіном зменшує ендотеліальну дисфункцію на ранній стадії ЦД 2 типу. Автори вважають, що дапагліфлозин може покращити функцію ендотелію шляхом зниження ОС, який визначається рівнями 8-гідрокси-2-дезоксигуанозину в сечі [19].

Оцінка ефективності інгібітору НЗКТГ-2 у пацієнтів з неконтрольованим ЦД 2 типу показала, що терапія дапагліфлозином упродовж 6 місяців призводила до більш суттєвого покращення функції ендотелію, зниження маси тіла та зменшення ОС у порівнянні зі стандартним лікуванням [20].

Слід зазначити, що проведені в світі дослідження впливу інгібіторів НЗКТГ-2 на показники ОС мають переважно експериментальний характер та як правило виконані на тваринах. На відміну від попередніх робіт, нами було продемонстровано антиоксидантні ефекти дапагліфлозину саме в клінічних умовах. Отримані нами дані розширюють уявлення про особливості нефропротекторної дії інгібіторів НЗКТГ-2 у хворих на ЦД 2 типу з ДН.

Механізми антиоксидантної дії інгібіторів НЗКТГ-2 до кінця не з'ясовані. Передбачається,

що терапія дапагліфлозином може зменшити ОС за допомогою кількох шляхів, включаючи покращення глікемічного контролю, підвищення рівня адипонектину, а також зниження вмісту тригліцеридів, артеріального тиску, маси тіла та об'єму вісцерального жиру. Загалом світові дослідження дозволяють розглядати інгібітори НЗКТГ-2 в якості потужних антиоксидантних агентів, які здатні захистити тканини від окислювального ураження не тільки за рахунок гіпоглікемічних ефектів, але й внаслідок зниження утворення вільних радикалів та потенціального впливу на антиоксидантну систему [16, 21].

Загалом, отримані нами дані та результати проведених в світі досліджень дають підставу вважати, що більш активне застосування інгібіторів НЗКТГ-2 в щоденній клінічній практиці дозволить збільшити тривалість і покращити якість життя хворих на ЦД 2 типу та ХХН.

Представлена робота має певні обмеження, зокрема відсутність плацебо-контролю, одноцентровий і «несліпий» дизайн дослідження, що, втім, цілком допустимо для пілотних випробувань, спрямованих на підтвердження робочої гіпотези.

**Висновки.** У хворих на ЦД 2 типу з ДН має місце підвищення показника ПАБ крові за рахунок дисбалансу ТАА та ТГП у порівнянні з групою контролю. Найвищі значення ПАБ виявлено на пізніх стадіях ДН у хворих зі ШКФ < 60 мл/хв/1.73м<sup>2</sup>. Комплексна терапія з додатковим призначенням дапагліфлозину у порівнянні зі стандартним лікуванням, сприяла суттєвому відновленню прооксидантно-антиоксидантної рівноваги крові на тлі поліпшення основних клініко-лабораторних параметрів хворих на ДН. Перспективним напрямком подальших наукових та клінічних досліджень є пошук нових підходів до діагностики, лікування та профілактики кардіоренальних уражень при ЦД 2 типу.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Джерела фінансування.** Дослідження виконано в рамках науково-дослідної роботи «Розробити методи персоналізованого лікування та профілактики діабетичної нефропатії з урахуванням генетичної детермінованості», 2021-2023рр., № держреєстрації 0121U000019.

#### **Інформація про внесок кожного учасника.**

**А.О. Несен:** концепція та дизайн дослідження;

**П.С. Семенових:** вступ, обговорення, формулювання висновків, оформлення тексту роботи;

**В.Ю. Гальчінська:** визначення ТАА, ТГП у крові, аналіз отриманих даних;

**Ю.С. Якименко:** статистичний аналіз отриманих даних;

**В.А. Чернишов:** обговорення.

**Література (References):**

1. IDF Diabetes Atlas. 10th ed. International Diabetes Federation. [Internet]. 2021. Available from: <https://www.diabetesatlas.org/en>. (Last accessed: 16.07.2023).
2. *Stuart RM, Khan O, Abeysuriya R, Kryvchun T, Lysak V, Bredikhina A.* Diabetes care cascade in Ukraine: an analysis of breakpoints and opportunities for improved diabetes outcomes. *BMC Health Serv. Res.* 2020;20:409-416. doi.org/10.1186/s12913-020-05261-y.
3. *Hallberg SJ, Gershuni VM, Hazbun TL, Athinarayanan SJ.* Reversing Type 2 Diabetes: A Narrative Review of the Evidence. *Nutrients.* 2019;11(4):766. doi:10.3390/nu11040766.
4. *Samsu N.* Diabetic Nephropathy: Challenges in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Biomed Res Int.* 2021;8:1497449. doi:10.1155/2021/1497449.
5. *Thipsawat S.* Early detection of diabetic nephropathy in patient with type 2 diabetes mellitus: A review of the literature. *Diab Vasc Dis Res.* 2021;18(6):14791641211058856. doi:10.1177/14791641211058856.
6. *Fang YZ, Yang S, Wu G.* Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition.* 2002;18:872–879. doi:10.1016/s0899-9007(02)00916-4.
7. *Su H, Wan C, Song A, Qiu Y, Xiong W, Zhang C.* Oxidative Stress and Renal Fibrosis: Mechanisms and Therapies. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1165:585-604. doi:10.1007/978-981-13-8871-2\_29.
8. *Daenen K, Andries A, Mekahli D, Van Schepdael A, Jouret F, Bammens B.* Oxidative stress in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2019;34(6):975-991. doi:10.1007/s00467-018-4005-4.
9. *Alamdari DH, Paletas K, Pegiou T, Sarigianni M, Befani C, Koliakos G.* A novel assay for the evaluation of the prooxidant-antioxidant balance, before and after antioxidant vitamin administration in type II diabetes patients. *Clin. Biochem.* 2007;40(3-4):248-254. doi:10.1016/j.clinbiochem.2006.10.017.
10. *Kuriyama S.* Protection of the kidney with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: potential mechanisms raised by the large-scaled randomized control trials. *Clin Exp Nephrol.* 2019;23(3):304-312. doi:10.1007/s10157-018-1673-0.
11. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group, “KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease”. Kidney International.* 2012. vol. 3, supplement 3, pp. 1–150.
12. *Nesen AO, Semenovykh PS, Savicheva KO, Halchinska VYu.* Vplyv kompleksnoi terapii z dodatkovym pryznachenniam dapahliflozynu na vmist kopeptynu v syrovattsi krovi khvorykh z diabetichnoiu nefropatiieiu. *Ukrainskyi terapevtychnyi zhurnal.* [Internet]. 2023;2:17-22. Available from: <http://utj.com.ua/article/view/282916>. (Last accessed: 16.07.2023). [In Ukrainian].
13. *Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Matthews M, et al.* EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:323-34. doi:10.1056/NEJMoa1515920.
14. *Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al.* CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380:2295-306. doi:10.1056/NEJMoa1811744.
15. *Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al.* DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020;383:1436-46. doi:10.1056/NEJMoa2024816.
16. *Tsai KF, Chen YL, Chiou TT, Chu TH, Li LC, Ng HY, Lee WC, Lee CT.* Emergence of SGLT2 Inhibitors as Powerful Antioxidants in Human Diseases. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(8):1166. doi:10.3390/antiox10081166.
17. *Winiarska A, Knysak M, Nabrdalik K, Gumprecht J, Stompór T.* Inflammation and Oxidative Stress in Diabetic Kidney Disease: The Targets for SGLT2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists. *Int J Mol Sci.* 2021;22(19):10822. doi:10.3390/ijms221910822.
18. *Sugizaki T, Zhu S, Guo G, Matsumoto A, Matsumoto A, Zhao J, Endo M, et al.* Treatment of diabetic mice with the SGLT2 inhibitor TA-1887 antagonizes diabetic cachexia and decreases mortality. *NPJ Aging Mech Dis.* 2017;3:12. doi:10.1038/s41514-017-0012-0.
19. *Shigiyama F, Kumashiro N, Miyagi M, Ikehara K, Kanda E, Uchino H, Hirose T.* Effectiveness of dapagliflozin on vascular endothelial function and glycaemic control in patients with early-stage type 2 diabetes mellitus: DEFENCE study. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):84. doi:10.1186/s12933-017-0564-0.
20. *Sugiyama S, Jinnouchi H, Kurinami N, Hieshima K, Yoshida A, Jinnouchi K, et al.* The SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin Significantly Improves the Peripheral Microvascular Endothelial Function in Patients with Uncontrolled Type 2 Diabetes Mellitus. *Intern Med.* 2018;57(15):2147-2156. doi:10.2169/internalmedicine.0701-17.
21. *Llorens-Cebrià C, Molina-Van den Bosch M, Vergara A, Jacobs-Cachá C, Soler MJ.* Antioxidant Roles of SGLT2 Inhibitors in the Kidney. *Biomolecules.* 2022;12(1):143. doi:10.3390/biom12010143.