

DOI: 10.26693/jmbs06.03.199

УДК 616.61:616.379-008.64-092-085:616-008.9

Топчій І. І., Щербань Т. Д., Савічева К. О., Гальчінська В. Ю.

ДИНАМІКА МЕТАБОЛІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ ТА ВМІСТУ VEGF В СИРОВАТЦІ КРОВІ ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ ХВОРОБУ НИРОК ПІД ВПЛИВОМ КОМПЛЕКСНОЇ НЕФРОПРОТЕКТОРНОЇ ТЕРАПІЇ

ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої
Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

Мета роботи: визначення впливу комплексної нефропротекторної терапії з застосуванням інгібітору натрійзалежного транспортера глюкози 2 типу (НЗКТГ-2) та стандартної патогенетичної терапії на метаболічні параметри та вміст васкулоендотеліального фактору росту (VEGF) в сироватці крові хворих на діабетичну нефропатію на різних стадіях захворювання.

Матеріали та методи. Було обстежено 78 хворих на цукровий діабет 2 типу. В залежності від функціонального стану нирок пацієнти були розподілені на групи: I група – хворі на цукровий діабет 2 типу з нормальною швидкістю клубочкової фільтрації та альбумінурією (n=62), II група – хворі на цукровий діабет 2 типу зі зниженою швидкістю клубочкової фільтрації та альбумінурією (n=16). Концентрацію VEGF визначали методом імуноферментного аналізу до та після 12 місяців патогенетичної терапії. Хворі першої когорти отримували базову терапію що включала: блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, інгібітор коензим А редуктази, та метформін; хворі другої когорти додатково отримували інгібітор НЗКТГ-2.

Результати та обговорення. Зменшення рівнів VEGF в сироватці крові виявлено в усіх групах обстежених хворих, як під впливом стандартної нефропротекторної терапії, так і при застосуванні комплексного лікування з додатковим призначенням інгібітору НЗКТГ-2 дапагліфлозину. Найбільший рівень відповіді на проведене лікування відзначався в групі з початковими стадіями нефропатії. Проведена терапія призводила до вірогідного поліпшення ліпідного спектру сироватки крові у всіх досліджуваних групах.

Висновки. Зменшення рівнів VEGF в сироватці крові на тлі поліпшення основних клініко-лабораторних параметрів свідчить не тільки про поліпшення функціонального стану нирок, а й про зниження серцево-судинного ризику у даної категорії хворих. Результати проведених досліджень свідчать про доцільність практичного використання визначення VEGF в сироватці крові хворих на діабетичну нефропатію в якості раннього діагностичного маркера кардіальних порушень, оцінки прогнозу, а також вдосконалення кардіонефропротекторної стратегії.

Ключові слова: цукровий діабет, діабетична нефропатія, васкулоендотеліальний фактор росту, хронічна хвороба нирок, інгібітор НЗКТГ-2 типу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження було проведено в рамках науково-дослідної роботи «Розробити методи індивідуалізації оцінки хворих на діабетичну нефропатію з урахуванням поліморфізму гена Клото для вибору оптимальних профілактичних і лікувальних заходів, № держ. реєстрації 0118U003157.

Вступ. Цукровий діабет (ЦД) має дуже широку розповсюдженість та є однією з найважливіших проблем охорони здоров'я. Розвиток діабетичної нефропатії (ДН) на тлі ЦД асоціюється з підвищенням частоти як традиційних, так і специфічних для захворювання нирок факторів ризику, а саме: патологічна активація РААС, порушення стану ендотелію, зростання активних форм кисню і пригнічення оксидів азоту [1], характеризується ураженнями артеріол, артерій, клубочків і каналців нирок, які призводять до розвитку гломерулосклерозу та до розвитку хронічної ниркової недостатності (ХНН), о асоціюється з подальшим прогресуванням діабетичної нефропатії [2].

Доклінічна діагностика ДН, а також можливість призначення патогенетичної терапії та уповільнення прогресування не тільки патології нирок, а й серцево-судинних ускладнень є надзвичайно актуальною проблемою. У всьому світі ведеться пошук лабораторних маркерів, що дозволяють виявляти ДН на ранніх стадіях, коли зміни в нирках потенційно зворотні.

До таких маркерів належить васкулоендотеліальному фактору росту (VEGF, vascular endothelial growth factor) – цитокін, що виділяється під впливом гіпоксії, справляє потужний мітогенний вплив на ендотеліальні клітини в процесі ангиогенезу [3].

Вперше VEGF був виділений в 1983 році як фактор, що сприяє збільшенню судинної проникності в пухлинах [4]. З точки зору розвитку мікросудинних ускладнень при ЦД 2-го типу найбільший інтерес представляє VEGF-A, який відіграє ключову роль в патогенезі мікроангіопатій, регулюючи проліферацію ендотеліальних клітин судин в

різних тканинах, включаючи гломерулярні капіляри [3, 5].

VEGF відіграє важливу роль у патогенезі мікросудинних ускладнень при ЦД 2-го типу, шляхом регуляції проліферації ендотеліальних клітин у гломерулярних капілярах [6]. Зв'язування VEGF зі специфічними рецепторами призводить до проліферації та посилення міграції клітин [7]. У хворих на ДН VEGF експресується майже всіма типами гломерулярних клітин. В результаті посилення проліферації і міграції клітин, а також зниження апоптозу, збільшується площа клубочка, що супроводжується збільшенням швидкості клубочкової фільтрації. [8]. Таким чином, VEGF відіграє значну роль у патогенезі ендотеліальної дисфункції, мікросудинних уражень гломерулярного апарату та прогресуванні процесів нефросклерозу у хворих на ЦД 2 типу. Вміст VEGF в сироватці крові може відігравати важливу прогностичну цінність в якості негативного маркера [3, 9]. Проте, роль VEGF при ЦД, та його ускладненнях до кінця не з'ясована.

Мета роботи: визначення впливу комплексної нефропротекторної терапії з застосуванням інгібітору НЗКТГ-2 на вміст VEGF в сироватці крові хворих на ДН на різних стадіях захворювання.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження проводились у відділі нефрології на базі клінічного відділення гіпертензій та захворювань нирок ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України». В процесі виконання дослідження обстежено 78 хворих на ЦД 2-го типу з ознаками нефропатії (альбумінурією та зниженням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ)), що перебували на лікуванні в клініці ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України».

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ІСН GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Всі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Після первинного обстеження в залежності від функціонального стану нирок пацієнти були розподілені на наступні групи: I група – хворі на ЦД 2 типу з нормальною ШКФ та альбумінурією (n=62), II група – хворі на ЦД 2 типу зі зниженою ШКФ та альбумінурією (n=16).

Всім хворим було призначено стандартну патогенетичну терапію, яка включала антидіабетичні

препарати, а саме метформін; блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), інгібітор ангіотензинперетворюючого фермента (АПФ), періндоприл 4-10 мг на добу або блокатор рецепторів ангіотензина II валсартан 160-320 мг на добу та інгібітор коензим А редуктази для корекції ліпідного обміну - аторвастатин 10-20 мг на добу. Хворим другої групи був додатково призначений інгібітор НЗКТГ-2 дапагліфлозін в дозі 10 мг на добу, ефективність якого забезпечувала досягнення і підтримку задовільної компенсації цукрового діабету. Повторне обстеження пацієнтів проводили після 12 місяців лікування.

Концентрацію VEGF визначали методом імуноферментного аналізу з використанням тест-системи Вектор-Бест.

Результати дослідження та їх обговорення. У хворих всіх досліджуваних груп мали місце суттєві зміни вмісту VEGF в сироватці крові, його рівні були вище у пацієнтів з діабетом, ніж у здорових людей (p <0,05). У хворих на ДН було виявлено суттєве підвищення рівня VEGF в сироватці крові, яке мало тісний взаємозв'язок з функціональним станом нирок. Рівень VEGF становив (220,79±27,82) пг/мл при ДН з альбумінурією та (472,98±87,58) пг/мл при ДН зі зниженням ШКФ.

Зображення динаміки рівнів VEGF в сироватці крові обстежених хворих до та після проведеного лікування представлені на **рисунку 1**.

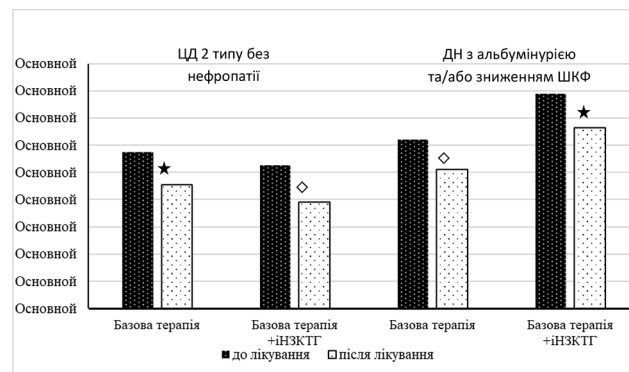


Рис. 1. Вплив базової та комплексної терапії з призначенням дапагліфлозину на вміст VEGF (пг/мл) в сироватці крові хворих на ЦД 2 типу в залежності від функціонального стану нирок

Примітки: ★ – вірогідно у порівнянні з показниками до лікування, p <0,01; ◇ – вірогідно у порівнянні з показниками до лікування, p <0,05.

Вірогідне зниження концентрації VEGF відзначалось як у хворих на ЦД 2 типу (1 група), так і у хворих на ЦД 2 типу зі зниженою ШКФ та альбумінурією (2 група). В 1 групі рівень цього фактору після стандартного лікування зменшився на 20,9% (p <0,01), а при призначенні дапагліфлозина на 25,9%, (p <0,05). У 2 групі рівень досліджуваного

агента після проведення стандартної терапії знизився на 17,9% ($p < 0,05$), а під впливом дапагліфлосину – на 15,9% ($p < 0,01$). Статистично значимих розбіжностей у зниженні сироваткового рівня VEGF в залежності від режиму проведеної терапії не було виявлено.

Передбачаємо, що ефективність комплексної терапії з додатковим призначенням дапагліфлосину щодо впливу на вміст VEGF не відрізнялась від стандартного лікування у зв'язку невеликим розміром досліджуваної вибірки. Крім того, не можна виключити, що нефропротекторна дія інгібіторів НЗКТГ-2 реалізується шляхом інших механізмів [10].

Патогенез ДН зумовлений дією численних чинників — генетичних, метаболічних, імунологічних та гемодинамічних [11, 12]. Важливим фактором, який сприяє прогресуванню ДН, є порушення ліпідного балансу та розвиток гіпер- та дисліпідемії [13]. Поєднання внутрішньоклубочкової гіпертензії навіть з незначною гіперліпідемією значно прискорює темп прогресування ДН [14]. Ліпідний профіль при ЦД залежить від багатьох чинників, серед яких найважливішим є тип ЦД та особливості порушення вуглеводного обміну. Хронічна гіперглікемія супроводжується гіперліпідемією, що є однією з ознак інсулінорезистентності та збільшує ризик ураження внутрішніх органів. Ці питання ще недостатньо висвітлено в літературі. Визначення ролі гіперліпідемії у розвитку ДН при ЦД сприятиме по-

глибленню уявлення про патогенетичні чинники, котрі зумовлюють розвиток пізніх ускладнень.

Результати дослідження показників ліпідного профілю обстежених хворих до, а також після проведеного стандартного лікування та комплексної нефропротекторної терапії з призначенням інгібітору НЗКТГ-2 представлені в **таблиці 1**.

За результатами дослідження впливу стандартного лікування на показники ліпідного профілю хворих на ЦД 2 типу виявлене достовірне зниження загального холестерину (ЗХС) на 13,49 % ($p < 0,01$), тригліцеридів (ТГ) на 28,88 % ($p < 0,01$), ділпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) на 22,95 % ($p < 0,01$), коефіцієнту атерогенності (КА) на 32,37 % ($p < 0,01$) та підвищення ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) на 20,64 % ($p < 0,01$). У когорті хворих на ЦД 2 типу з альбумінурією та зниженням ШКФ спостерігалось достовірне зниження рівня ТГ на 34,87 % ($p < 0,01$) та ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) на 40,4 % ($p < 0,01$).

Аналіз впливу комплексної нефропротекторної терапії з призначенням інгібітору НЗКТГ-2 дапагліфлосину на стан ліпідного спектру хворих на ЦД 2 типу показав достовірне зниження ТГ на 31,78% ($p < 0,05$) та ЛПДНЩ на 30,9% ($p < 0,05$). В групі хворих на ЦД 2 типу з альбумінурією та зниженням ШКФ призначення інгібітору НЗКТГ-2 сприяло достовірному зниженню ЗХС на 13,29% ($p < 0,01$), ТГ на 38,0% ($p < 0,01$), ЛПДНЩ на 31,5% ($p < 0,01$) та КА на 24,94 % ($p < 0,05$).

Таблиця 1 – Вплив стандартного лікування та комплексної нефропротекторної терапії з призначенням інгібітору НЗКТГ-2 дапагліфлосину на показники ліпідного профілю хворих на ЦД 2 типу в залежності від функціонального стану нирок

Показник	Проведене лікування	ЦД 2 типу (n=27)		p	ЦД 2 типу з ДН (n=36)		p
		до лікування	після лікування		до лікування	після лікування	
ЗХС	Базова терапія	5,51±0,28	4,77±0,13	$p < 0,01$	5,07±0,44	4,62±0,19	
	Базова терапія + іНЗКТГ-2	5,88±0,42	5,19±0,20		5,69±0,41	4,93±0,23	$p < 0,01$
ТГ	Базова терапія	2,83±0,55	2,01±0,41	$p < 0,01$	2,02±0,26	1,32±0,09	$p < 0,01$
	Базова терапія + іНЗКТГ-2	2,05±0,31	1,40±0,18	$p < 0,05$	2,70±0,37	1,67±0,19	$p < 0,01$
ЛПДНЩ	Базова терапія	1,08±0,14	0,91±0,18		1,0±0,12	0,59±0,04	$p < 0,01$
	Базова терапія + іНЗКТГ-2	0,91±0,14	0,63±0,08	$p < 0,05$	1,1±0,12	0,75±0,08	$p < 0,01$
ЛПВЩ	Базова терапія	0,99±0,08	1,19±0,08	$p < 0,01$	1,14±0,08	1,12±0,07	
	Базова терапія + іНЗКТГ-2	1,22±0,11	1,27±0,11		1,28±0,07	1,32±0,09	
ЛПНЩ	Базова терапія	3,47±0,22	2,67±0,17	$p < 0,01$	3,06±0,43	2,75±0,20	
	Базова терапія + іНЗКТГ-2	3,75±0,39	3,29±0,21		3,95±0,57	2,86±0,26	
КА	Базова терапія	4,85±0,44	3,28±0,31	$p < 0,01$	4,20±1,01	2,82±0,27	
	Базова терапія + іНЗКТГ-2	4,55±0,57	3,30±0,31		4,06±0,40	3,05±0,36	$p < 0,05$

За результатами дослідження не виявлено додаткового впливу інгібітору НЗКТГ-2 дапагліфлозину на ліпідний спектр крові хворих на ДН. Передбачаємо, що суттєві зміни вмісту ліпідів крові в динаміці лікування пов'язані в першу чергу з впливом антиліпідних препаратів (статири) та поліпшенням показників обміну глюкози як при застосуванні стандартної терапії, так і при додатковому призначенні дапагліфлозину.

Аналіз отриманих результатів показує, що застосування комплексної нефропротекторної терапії з призначенням дапагліфлозину терапії призводить до зниження вмісту VEGF на тлі поліпшення досліджуваних клініко-лабораторних показників. Останнє свідчить про зв'язок між рівнем VEGF в сироватці крові та традиційними факторами ризику серцево-судинної патології та дозволяє розглядати його в якості предиктора відповіді на проведену терапію.

Підвищені рівні VEGF можуть сприяти розвитку мікро- та макроангіопатії при ЦД, а у пацієнтів з ДН, які не мають клініко-лабораторних ознак ураження нирок, підвищення VEGF в крові може свідчити про розвиток субклінічної ниркової дисфункції. Таким чином, VEGF крові у пацієнтів з ДН може бути інтегральним маркером ендотеліальної дисфункції і патологічного ангиогенезу.

В даному дослідженні через 12 міс лікування у пацієнтів відзначалися значні зміни в порівнянні з вихідним станом, а саме рівні VEGF, які можна було оцінювати як ранні предиктори відповіді на терапію. Нижчі рівні VEGF в більшій мірі асоційовані з досягненням поліпшення ліпідного обміну та показників функціонального стану нирок.

Гіперглікемія, інсулінорезистентність, гіпертензія, дисліпідемія, центральне ожиріння призводять до порушення синтезу оксиду азоту, спричиняють тканинну гіпоксію та викликають посилення ангиогенезу через експресію VEGF, який, в свою чергу, сприяє розвитку серцево-судинної патології [15].

Встановлено значну аналогію між процесом формування нефросклерозу і механізмом атеросклерозу судин. Так, окислені ЛПНЩ проникають через ушкоджений ендотелій капілярів ниркових клубочків, захоплюються мезангіальними клітинами з утворенням пінистих клітин, навколо яких починають формуватися колагенові волокна [16]. Стан інсулінорезистентності та дисліпідемії веде до розвитку коронарного атеросклерозу практично у кожного хворого на ЦД. В умовах діабету спостерігається пригнічення формування коронарних колатералей, пов'язане з порушенням синтезу VEGF, і, як наслідок, відбувається ішемізація тканин і збільшення ризику виникнення інфаркту міокарда [16].

Рівень VEGF в плазмі крові корелює зі ступенем ушкодження ендотелію та ендотеліальною дисфункцією [17]. Експериментальні дослідження свідчать про те, що VEGF може стимулювати експресію адгезивних молекул ендотеліальними клітинами та викликати судинне запалення, що в свою чергу посилює пошкодження ендотелію [17]. Підвищення продукції VEGF в нирках при розвитку нефропатії виявлено як в експерименті на мишах, так і в дослідженнях у хворих на ЦД з ДН [18]. Більш того запропоновано використовувати визначення сечової екскреції VEGF для оцінки перебігу та прогнозу ХГН [19]. Це узгоджується з даними про збільшення сечової екскреції VEGF у хворих на ЦД з протеїнуриєю [19]. Вміст VEGF в сечі хворих ЦД1 корелює з об'ємом мезангію клубочків [20]. Виявлено нефропротективний ефект терапії інгібіторами VEGF у мишей з ЦД [21].

Висновки

1. У хворих на ДН виявлено суттєве підвищення рівня VEGF в сироватці крові, яке має тісний взаємозв'язок з функціональним станом нирок.
2. Зменшення рівнів VEGF в сироватці крові виявлено в усіх групах обстежених хворих, як під впливом стандартної нефропротекторної терапії, так і при застосуванні комплексного лікування з додатковим призначенням інгібітору НЗКТГ-2 дапагліфлозину. Найбільший рівень відповіді на проведену лікування відзначався в групі з початковими стадіями нефропатії.
3. Проведена терапія призводила до вірогідного поліпшення ліпідного спектру сироватки крові (підвищення холестерину ЛПВЩ, зниження ЗХС, тригліцеридів та ЛПНЩ) у всіх досліджуваних групах.
4. Зменшення рівнів VEGF в сироватці крові на тлі поліпшення основних клініко-лабораторних параметрів свідчить не тільки про поліпшення функціонального стану нирок, а й про зниження серцево-судинного ризику у даній категорії хворих.

Перспективи подальших наукових досліджень. Результати проведених досліджень свідчать про доцільність практичного використання визначення VEGF в сироватці крові хворих на ДН в якості раннього діагностичного маркера кардіальних порушень, оцінки прогнозу, а також вдосконалення кардіонефропротекторної стратегії.

Предиктори відповіді на лікування вказують не тільки на «стартові» фактори до призначення лікування, а й підкреслюють важливість динаміки певних показників активності захворювання протягом терапії. У клінічній практиці знання прогностичних факторів відповіді на лікування дозволяє як оптимально підбирати препарат, так і

контролювати перебіг захворювання на тлі проведеної терапії з подальшим вирішенням щодо необхідності її корекції.

Пошук предикторів відповіді на терапію може сприяти більш персоналізованому підходу в лікуванні пацієнтів на ЦД з ускладненнями. До числа

ймовірних/передбачуваних предикторів відповіді на терапію можна віднести не тільки демографічні показники, тривалість хвороби до ініціації терапії, показники активності захворювання (клінічні та лабораторні), але й патогенетичні маркери та генетичну детермінованість.

References

1. Topchii T, Shcherban V, Galchinska VYu, Semenovykh P. S., Savicheva K. O. Vmist vaskuloendotelialnogo faktoru rostu v syrovatki krovi khvorykh na tsukrovyy diabet 2 typu zalezno vid funktsionalnogo stanu nyrok [The level of vascular endothelial growth factor in peripheral blood of type 2 diabetic patients depending on kidney functional state]. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis*. 2020; 3: 60-66. [Ukrainian]
2. Topchii II, Semenovykh PS, Galchinskaya VYu, Scherban' TD, Yakimenko YuS. Stan funktsionalnogo nyrkovo-ho rezervu u khvorykh na tsukrovyy diabet 2-ho typu [Renal functional reserve in patients with type 2 diabetes mellitus]. *Exper Clin Med*. 2018; 2-3(79-80): 88-93. [Ukrainian]
3. Shen M, Gao J, Li J, Su J. Effect of ischaemic exercise training of a normal limb on angiogenesis of a pathological ischaemic limb in rabbits. *Clin Sci (Lond)*. 2009; 117: 201-8. PMID: 19125697. doi: 10.1042/CS20080212
4. Senger D.R. Vascular endothelial growth factor: much more than an angiogenesis factor. *Mol Biol Cell*. 2010; 21: 377-9. PMID: 20124007. PMCID: PMC2814783. doi: 10.1091/mbc.e09-07-0591
5. Gavrilenko TI, Ryzhkova NA, Parkhomenko AN. Vascular endothelial growth factor in the clinic of internal diseases and its pathogenetic value. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*. 2011; 4: 87-95.
6. Shyshko ON, Mokhort TV, Konstantinova EE, Tsapaeva N.L., Mosse K.A. Rol endotelialnogo faktora rosta sosudov v patogeneze diabeticheskoy nefropatii [The Role of Vascular Endothelial Growth Factor in Pathogenesis of Diabetic Nephropathy]. *Medical Journal*. 2003; 1(43): 132-5. [In Russian].
7. Neufeld G, Cohen T, Gengrinovitch S, Poltorak Z. Vascularendothelial growth (VEGF) and its receptors. *The FASEB Journal*. 1999; 13: 10-8. doi: 10.1096/fasebj.13.1.9
8. Wolf G, Chen S, Ziyadeh F.N. From the periphery of glomerular capillar wall toward the center of disease: podocyte injury comes of age in diabetic nephropathy. *Diabetes*. 2005; 54(6): 1626-34. PMID: 15919782. doi: 10.2337/diabetes.54.6.1626
9. Siemerink MJ, Augustin AJ, Schlingemann RO. Mechanisms of ocular angiogenesis and its molecular mediators. *Dev Ophthalmol*. 2010; 46: 4-20. PMID: 20703029. doi: 10.1159/000320006
10. Docherty KF, Jhund PS, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Effects of dapagliflozin in DAPA-HF according to background heart failure therapy. *Eur Heart J*. 2020; 41(25): 2379-92. PMID: 32221582. PMCID: PMC7327533. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa183
11. Ivanov D. Khronichne zakhvoryuvannya nyrok [Chronic kidney disease]. *Liky*. 2005; 35: 19-21. [Ukrainian]
12. Ivaskova EYu. Inflammatory diseases of kidneys and urinary tracts in patients with diabetes mellitus: diagnostics, treatment, prevention. *Ukrainian Medical Journal*. 2004; 4: 122-30.
13. Synechenko OV, Kazakov VN, Faneyrman VB. Poverkhnostnoe natyazhenye krovy y mochy pry dyabetycheskoy nefropaty [Surface tension of blood and urine in diabetic nephropathy]. *Nefrologyya*. 2003; 7(1): 40-7. [Russian]
14. Semydetskaya ZhD, Chernyakova YA, Krasovskaya EA. Partsyalnye funktsyy pochek u bolnykh dyabetycheskoy nefropatyey [Partial renal functions in patients with diabetic nephropathy]. *Experimental and clinical medicine*. 2002; 1: 54-6. [Russian]
15. Zhang Q, Fang W, Ma L, Wang ZD, Yang YM, Lu YQ. VEGF levels in plasma in relation to metabolic control, inflammation, and microvascular complications in type-2 diabetes: A cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Apr; 97(15): e0415. PMID: 29642210. PMCID: PMC5908634. doi: 10.1097/MD.00000000000010415
16. Braile M, Marcella S, Cristinziano L, Galdiero MR, Modestino L, Ferrara AL, et al. VEGF-A in Cardiomyocytes and Heart Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020 Jul 26; 21(15): 5294. PMID: 32722551. PMCID: PMC7432634. doi: 10.3390/ijms21155294
17. Mahdy RA, Nada WM, Hadhoud KM, El-Tarhony SA. The role of vascular endothelial growth factor in the progression of diabetic vascular complications. *Eye (Lond)*. 2010; 24: 1576-84. PMID: 20508651. doi: 10.1038/eye.2010.86
18. Majumder S, Advani A. VEGF and the diabetic kidney: More than too much of a good thing. *J Diabetes Complications*. 2017; 31(1): 273-79. PMID: 27836681. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.10.020
19. Wang DQ, Miao XJ, Gao J, Zhou YH, Ji FY, Cheng XB. The 150-kDa oxygen-regulated protein (ORP150) regulates proteinuria in diabetic nephropathy via mediating VEGF. *Exp Mol Pathol*. 2019; 110: 104255. PMID: 31028725. doi: 10.1016/j.yexmp.2019.04.014

20. Shen Y, Tong ZW, Zhou Y, Sun Y, Xie Y, Li R, et al. Inhibition of lncRNA-PAX8-AS1-N directly associated with VEGF/TGF- β 1/8-OhdG enhances podocyte apoptosis in diabetic nephropathy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020; 24(12): 6864-72. doi: 10.26355/eurrev_202006_21676
21. Zheng C, Huang L, Luo W, Yu W, Hu X, Guan X, et al. Inhibition of STAT3 in tubular epithelial cells prevents kidney fibrosis and nephropathy in STZ-induced diabetic mice. *Cell Death Dis.* 2019; 10(11): 848. PMID: 31699972. PMCID: PMC6838321. doi: 10.1038/s41419-019-2085-0

УДК 616.61:616.379-008.64-092-085:616-008.9

ДИНАМИКА МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ И СОДЕРЖАНИЯ VEGF В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК ПОД ВЛИЯНИЕМ КОМПЛЕКСНОЙ НЕФРОПРОТЕКТОРНОЙ ТЕРАПИИ

Топчий И. И., Щербань Т. Д., Савичева Е. А., Гальчинская В. Ю.

Резюме. Цель работы: определение влияния комплексной нефропротекторной терапии с применением ингибитора натрийзависимого транспортера глюкозы 2 типа (НЗКТГ-2) и стандартной патогенетической терапии на метаболические параметры и содержание васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF) в сыворотке крови больных диабетической нефропатией на разных стадиях заболевания.

Материалы и методы. Было обследовано 78 больных сахарным диабетом 2 типа. В зависимости от функционального состояния почек пациенты были разделены на группы: I группа - больные сахарным диабетом 2 типа с нормальной скоростью клубочковой фильтрации и альбуминурией (n=62), II группа - больные сахарным диабетом 2 типа со сниженной скоростью клубочковой фильтрации и альбуминурией (n=16). Концентрацию VEGF определяли методом иммуноферментного анализа до и после 12 месяцев патогенетической терапии. Больные первой когорты получали базовую терапию, которая включала: блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ингибитор коэнзим А редуктазы и метформин; больные второй когорты дополнительно получали ингибитор НЗКТГ-2.

Результаты и обсуждение. Снижение уровней VEGF в сыворотке крови выявлено во всех группах обследованных больных, как под влиянием стандартной нефропротекторной терапии, так и при применении комплексного лечения с дополнительным назначением ингибитора НЗКТГ-2 дапаглифлозина. Наибольший уровень ответа на проводимое лечение отмечался в группе с начальными стадиями нефропатии. Проведенная терапия приводила к достоверному улучшению липидного спектра крови во всех исследуемых группах.

Выводы. Уменьшение уровней VEGF в сыворотке крови на фоне улучшения основных клинико-лабораторных параметров свидетельствует не только об улучшении функционального состояния почек, но и о снижении сердечно-сосудистого риска у данной категории больных. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о целесообразности практического использования определения VEGF в сыворотке крови больных диабетической нефропатией в качестве раннего диагностического маркера кардиальных нарушений, оценки прогноза, а также совершенствовании кардионефропротекторной стратегии.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая нефропатия, васкулоэндотелиального фактора роста, хроническая болезнь почек, ингибитор НЗКТГ-2 типа.

UDC 616.61:616.379-008.64-092-085:616-008.9

Dynamics of Metabolic Parameters and the Level of VEGF in Blood Serum of Patients with Diabetic Kidney Disease under Complex Nephroprotective Therapy

Topchii I. I., Shcherban T. D., Savicheva K. O., Galchinska V. Yu.

Abstract. The goal of many studies around the world is to find preventive agents that may slow the progression of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus at different stages of the disease, accordingly to preventing the progression of chronic kidney disease.

The purpose of the work was to study the effect of complex nephroprotective therapy with the use of an inhibitor of the sodium glucose co-transporter 2 and spathogenetic therapy on metabolic parameters and the level of vasculoendothelial growth factor in blood serum of diabetic nephropathy patients at different stages of the disease.

Materials and methods. 78 patients with type 2 diabetes mellitus were examined. Depending on the presence of albuminuria and glomerular filtration rate level, patients with diabetes mellitus were divided into the following groups: group I – patients with type 2 diabetes mellitus with normal glomerular filtration rate and albuminuria (n=62), group II – patients with type 2 diabetes mellitus with decreased glomerular filtration rate and albuminuria (n=16). The concentration of the vasculoendothelial growth factor was determined by enzyme-linked immunosorbent assay before and after 12 months of pathogenetic therapy. The glomerular filtration rate

was calculated using the CKD EPI formula (KDIGO 2012). Patients of the first cohort received basic therapy, which included: blockers of the renin-angiotensin-aldosterone system, a coenzyme A reductase inhibitor and metformin, patients of the second cohort additionally received a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor.

Results and discussion. A decrease in vasoendothelial growth factor levels in blood serum was found in all groups of examined patients, both under the influence of standard nephroprotective therapy, and with the use of complex treatment with an additional prescription of the sodium glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin. The highest level of response to treatment was observed in the group with the early stages of nephropathy. The therapy led to a significant improvement in the lipid spectrum of blood serum (increase of high-density lipoprotein cholesterol, decrease of total cholesterol, triglycerides and low-density lipoproteins) in all study groups.

Conclusion. A decrease in serum vasoendothelial growth factor levels against the background of an improvement in the basic clinical and laboratory parameters indicates not only an improvement kidneys function, but also a decrease in cardiovascular risk in this category of patients. The results of investigation indicate the feasibility of practical use of study vasoendothelial growth factor serum level of diabetic nephropathy patients as an early diagnostic marker of cardiac disorders, prognosis assessment and improvement of the cardioneuroprotective strategy.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic nephropathy, vasoendothelial growth factor, chronic kidney disease, sodium glucose co-transporter 2 inhibitor.

ORCID and contributionship:

Ivan I. Topchii: 0000-0002-7690-6787^{A,E,F}

Tetiana D. Shcherban: 0000-0003-1095-5241^{A,C,D,F}

Kateryna O. Savicheva : 0000-0003-1015-8832^{B,C,D}

Valentyna Yu. Galchinska: 0000-0002-0024-131X^{B,C}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Tetiana D. Shcherban

Government Institution “L.T.Malaya Therapy National Institute
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”,
Department of prevention and treatment of kidney diseases in comorbidity conditions
2 a, Lyubovi Maloy Ave, Kharkiv, 61039, Ukraine
tel: +380677707732, e-mail: std_19@ukr.net

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Received: 29.03.2021 p.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування