

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКИ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

Дзугкоев С. Г. ORCID ID 0000-0002-0597-6104,  
Дзугкоева Ф. С. ORCID ID 0000-0002-4208-8157,  
Хубулова А. Е. ORCID ID 0000-0001-7955-779X,  
Беленчиков А. А. ORCID ID 0000-0002-5918-2887

*Институт биомедицинских исследований – филиал федерального государственного бюджетного учреждения науки федерального научного центра «Владикавказский научный центр Российской академии наук», Михайловское, Республика Северная Осетия – Алания, Российская Федерация, e-mail: kvizia@mail.ru*

На современном этапе медико-биологической науки сахарный диабет остается весьма актуальной проблемой вследствие распространенности и инвалидизации трудоспособной части населения. Сопутствующими патологиями являются сосудистые осложнения, в частности нефропатия. В работе были изучены данные динамики метаболических и функциональных показателей почек при диабетической нефропатии на фоне комплексной терапии, включающей традиционные антидиабетические лекарственные средства и антиоксиданты. У всех больных сахарным диабетом 2 типа при гипергликемии выявлено усиление оксидативных процессов, рост уровня малонового диальдегида в крови. Процесс перекисного окисления липидов и его метаболиты способствовали уменьшению содержания NOx и развитию дисфункции эндотелия сосудов, а также нарушению функции почек: снижению скорости клубочковой фильтрации, реабсорбции воды и натрия, присутствию натрийуреза, протеинурии и увеличению диуреза. В результате сочетанного применения в терапии ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, дипептидилпептидазы 4-го типа, ангиотензинпревращающего фермента, регулятора обмена холестерина – аторвастатина и антиоксидантов убихинола с  $\alpha$ -липоевой кислотой наблюдалось выраженное торможение свободнорадикального окисления, что способствовало улучшению функции эндотелия сосудов, а также оказало положительное влияние на уровень атерогенных липопротеинов низкой плотности и содержания суммарных метаболитов оксида азота (NOx). Позитивная динамика произошла с основными процессами мочеобразования. Результаты исследования являются показателем эффективности сочетанной терапии антидиабетическими лекарственными средствами и антиоксидантами у больных сахарным диабетом 2 типа по сравнению с монотерапией.

Ключевые слова: сахарный диабет, антидиабетические лекарственные средства, антиоксиданты, оксидативный стресс, коэнзим Q10,  $\alpha$ -липоевая кислота

## EFFECTIVENESS OF COMPLEX THERAPY AND PREVENTION OF RENAL DISORDERS IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Dzugkoev S. G. ORCID ID 0000-0002-0597-6104,  
Dzugkoeva F. S. ORCID ID 0000-0002-4208-8157,  
Khubulova A. E. ORCID ID 0000-0001-7955-779X,  
Belenchikov A. A. ORCID ID 0000-0002-5918-2887

*Institute of Biomedical Research – branch of the Federal State Budgetary Institution of Science, Federal Scientific Center “Vladikavkaz Scientific Center of the Russian Academy of Sciences”, Mikhaylovskoye, Republic of North Ossetia – Alania, Russian Federation, e-mail: kvizia@mail.ru*

Diabetes mellitus remains a pressing medical and social problem worldwide due to its high prevalence and the associated disability among the working-age population. One of the most severe complications is diabetic nephropathy (DN), which significantly impairs renal function. This study evaluated the dynamics of metabolic and renal functional parameters in patients with DN receiving complex therapy that included traditional antidiabetic agents and antioxidants. In all patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM), hyperglycemia was associated with enhanced oxidative stress, reflected by elevated blood malondialdehyde (MDA) levels. Lipid peroxidation and its metabolites contributed to a decrease in nitric oxide metabolites (NOx) and the development of endothelial dysfunction, as well as impaired kidney function: reduced glomerular filtration rate (GFR), decreased water and sodium reabsorption, natriuresis, proteinuria, and increased diuresis. Combination therapy with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, angiotensin-converting enzyme inhibitors, atorvastatin, and antioxidants (ubiquinol and  $\alpha$ -lipoic acid) resulted in marked suppression of free-radical

oxidation, a decrease in MDA levels, and restoration of superoxide dismutase activity. Moreover, a reduction in atherogenic low-density lipoproteins and an increase in NOx levels improved vascular endothelial function. Positive changes were also observed in the key processes of urine formation. The findings demonstrate that combined therapy with antidiabetic drugs and antioxidants is more effective than monotherapy in improving both metabolic and renal parameters in patients with T2DM.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, antidiabetic drugs, antioxidants, oxidative stress, coenzyme Q10,  $\alpha$ -lipoic acid, diabetic nephropathy.

## **Введение**

Сахарный диабет 2 типа (СД2) входит в число ведущих причин преждевременной смертности и инвалидизации населения во всем мире. По данным Федерального регистра Российской Федерации, распространенность СД2 среди взрослых достигает 6 %, причем на долю этого типа приходится около 90 % всех случаев диабета [1–3]. Результаты масштабного эпидемиологического обследования на 26 620 чел. показали, что каждый второй пациент с впервые выявленным СД2 уже имеет сопутствующие сердечно-сосудистые и метаболические нарушения [2]. Это позволяет рассматривать СД2 как системное кардио-нефрометаболическое заболевание, ассоциированное с высоким риском осложнений и летальности [4–6].

Одним из наиболее тяжелых и прогностически неблагоприятных осложнений СД2 является диабетическая нефропатия (ДН), которая характеризуется прогрессирующим снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и развитием альбуминурии [1, 7]. В структуре хронической болезни почек (ХБП) у пациентов с СД2 лидирующее место занимает вторичное поражение почек, обусловленное как гипергликемией, так и сопутствующей артериальной гипертензией, и атеросклерозом [8, 9]. Частота ХБП в этой когорте неуклонно растет, что частично связано с увеличением продолжительности жизни больных благодаря современным методам терапии [10, 11].

В последние годы активно разрабатываются подходы к нефропротекции, направленные не только на контроль углеводного обмена, но и на коррекцию окислительно-восстановительного гомеостаза [12, 13]. Хроническая гипергликемия и накопление гликированного гемоглобина (HbA1c) индуцируют тканевую гипоксию и генерацию активных форм кислорода (АФК), которые запускают каскад реакций перекисного окисления липидов (ПОЛ) [14, 15]. Образующиеся при этом первичные и вторичные продукты свободнорадикального окисления повреждают эндотелиоциты сосудов, нарушая баланс между прооксидантными и антиоксидантными системами почечной ткани [7, 16]. Одним из ключевых последствий оксидативного стресса является снижение активности эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и, как следствие, уменьшение продукции оксида азота (NO). Дефицит NOx способствует вазоконстрикции, повышению артериального давления и усугублению дисфункции эндотелия [13].

У больных СД2 также наблюдается активация адгезивных молекул и повышение

агрегационной способности тромбоцитов, что в сочетании с избыточной активацией системы гемостаза и недостаточностью вазодилатации приводит к нарушению микроциркуляции в клубочках и канальцах [7, 17].

Таким образом, оксидативный стресс играет центральную патогенетическую роль в развитии ДН, что обосновывает включение в комплексную терапию антиоксидантных препаратов наряду с современными сахароснижающими средствами [18, 19]. Среди антиоксидантов особое внимание привлекает убихинол (коэнзим Q10) – эндогенный компонент дыхательной цепи митохондрий, участвующий в синтезе АТФ и обладающий антигипоксическим действием [12, 20]. Сочетанное применение коэнзима Q10 с  $\alpha$ -липоевой кислотой потенцирует системный антиоксидантный эффект [21].

В связи с вышеизложенным оценка эффективности комбинированной терапии, включающей как традиционные антидиабетические препараты, так и антиоксиданты (убихинол,  $\alpha$ -липоевая кислота), в отношении метаболических и функциональных показателей почек у пациентов с СД2 является актуальной задачей, решение которой может способствовать улучшению результатов лечения и профилактики диабетической нефропатии.

**Цель исследования** – оценить эффективность комплексной терапии, включающей антидиабетические лекарственные средства в сочетании с антиоксидантами, в коррекции метаболических нарушений и функционального состояния почек у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией.

#### **Материал и методы исследования**

Исследование выполнено на базе стационара Республиканского эндокринологического диспансера (РЭД, г. Владикавказ). Лабораторные исследования проведены в лаборатории патобиохимии Института биомедицинских исследований Владикавказского научного центра Российской академии наук (ИБМИ ВНИЦ РАН, с. Михайловское). В исследование включены 60 пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) в возрасте от 45 до 65 лет (средний возраст  $55,0 \pm 2,3$  года) с длительностью заболевания от 5 до 10 лет. Распределение по полу: 32 мужчины, 28 женщин. Контрольную группу составили 15 практически здоровых лиц, сопоставимые по возрасту и полу, без нарушений углеводного обмена и других хронических заболеваний.

План исследований: контрольная группа – практически здоровые люди без СД2 и других патологий ( $n = 15$ ), группа 1 – пациенты с нефропатией при поступлении, до лечения ( $n = 15$ ), группа 2 – пациенты на монотерапии метформином ( $n = 15$ ); группа 3 – пациенты с комплексной терапией – метформин + ингибиторы натрий-глюкозного контрапортера 2, ДПП-4, АПФ и обмена холестерина, группа 4 – с комплексом антидиабетических лекарственных средств + антиоксиданты убихинол и  $\alpha$ -липоевая кислота ( $n = 15$ ).

Контрольная группа обследуется однократно. Пациенты с СД2 – до лечения и через 30 дней в лаборатории патобиохимии для анализа данных метаболических и функциональных показателей.

У всех обследуемых определяли показатели гликемии: концентрацию глюкозы, уровень *HbA1c*, содержание общего белка, креатинина и мочевины в плазме крови общепринятыми методами. Изучали обмен холестерина, показатели перекисного окисления липидов и активность ферментов АОС: СОД, каталазы и церулоплазмينا в плазме крови [19, 20]. Содержание суммарных метаболитов NOx исследовали модифицированным методом В. А. Метельской [20]. Для оценки функции почек использовали данные основных процессов мочеобразования. Расчет производили по формулам академика Ю. В. Наточина [20].

Проводили сравнительный анализ результатов лечения у пациентов с СД2 при стандартной и комплексной терапии, а также их отклонение от уровня данных контрольной группы. По клинико-лабораторным критериям ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» Минздрава России оценивали выраженность заболевания и состояние компенсации СД2.

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации (1975 г., пересмотр 2000 г.). Протокол одобрен Этическим комитетом ИБМИ ВНЦ РАН (протокол № 6 от 26.12.2018). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Статистическую обработку выполняли с использованием программ Microsoft Excel и Statistica 10.0. Данные представлены как среднее арифметическое (M) и стандартная ошибка среднего (SEM). Нормальность распределения оценивали по критерию Шапиро – Уилка. Для сравнения групп применяли t-критерий Стьюдента (для независимых выборок) и парный t-критерий (для динамики внутри групп). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Полученные данные показали стойкую гипергликемию, увеличение в 2 раза уровня гликированного гемоглобина (*HbA1c*). Нарушения процессов углеводного обмена вызвали гемическую гипоксию, активацию липопероксидации, вследствие продукции активных радикалов кислорода (АРК). Систематический процесс заболевания вызвал генерацию липо- и гидроперекисей, окислительная деструкция которых сопровождалась образованием диальдегида малоната. Эти результаты демонстрируют процесс перехода оксидативного в карбонильный стресс, вследствие возрастания уровня диальдегида малоната. В этих условиях выявлено понижение уровня ферментативной защиты от АРК, в частности СОД и увеличение уровней каталазы и церулоплазмينا (табл. 1). Дисбаланс между ферментами АОС является показателем реакции компенсации в стрессовой ситуации. Следует отметить подавление

функциональной способности эндотелиальной NO-синтазы (*eNOS*) у пациентов с СД2 до проведения лечения.

Таблица 1

Анализ данных эффективности применения антиоксидантов в комплексной терапии на метаболические показатели крови при СД2 ( $M \pm m$ )

Показатели	Ед. измерения	Контроль (n = 15)	СД до лечения группа 1 (n = 15)	СД + метформин – группа 2 (n = 15)	Стандартная терапия – группа 3 (n = 15)	Комплексная терапия: стандартная + антиоксиданты – группа 4 (n = 15)
Глюкоза	ммоль/л	4,98 ± 0,08	14,46±0,62***	11,16±0,15***††	8,15±0,16***†††	6,9±0,16***†††§§
Hb A1c	%	5,12±0,05	9,90±0,31***	8,7±0,19***††	7,7±0,15***†††	6,8±0,04***†††§§
ГП	ммоль/л	0,94±0,03	2,4±0,05***	1,58±0,07***††	1,46±0,03***†††	1,02±0,029***†††§§
МДА	нмоль/мл	17,38±0,24	30,52±0,19***	28,5±0,21***††	25,4±0,31***†††	18,40±0,17***†††§§
СОД	усл.ед.	67,4±0,52	37,28±0,40***	48,21±0,3***††	54,7±0,19***†††	62,49±0,19***†††§§
Каталаза	мкат/л	228,0±2,38	404,4±1,50***	398,61±2,5***††	284,58±2,13***†††	258,2±10,26***†††§§
ЦП	мг/дл	262,55±3,99	299,7±0,26***	285,0±7,41***††	281,2±5,31***†††	272,0±2,42***†††§§
NOx	мкмоль	69,15±0,42	39,23±0,78***	40,39±1,24***††	47,47±0,71***†††	59,7±0,19***†††§§
ОХС	ммоль/л	5,23±0,07	6,78±0,08***	6,10±0,12***††	5,72±0,61***†††	5,46±0,34***†††§§
ХС ЛПНП	ммоль/л	3,12±0,06	5,32±0,15***	4,95±0,15***††	3,99±0,13***†††	3,36±0,24***†††§§
ХС ЛПВП	ммоль/л	1,31±0,05	0,71±0,011***	0,82±0,011***††	0,99±0,012***†††	1,25±0,076***†††§§

Примечание: \*\*\*  $p < 0,001$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*  $p < 0,05$  по сравнению с контролем; ††  $p < 0,001$ , †  $p < 0,01$  по сравнению с группой до лечения; †††  $p < 0,001$ , †  $p < 0,01$  по сравнению с группой метформина; §§  $p < 0,001$ , §  $p < 0,01$  по сравнению со стандартной терапией. Сокращения: СД – сахарный диабет, HbA1c – гликированный гемоглобин, ГП – гидроперекиси, МДА – малоновый диальдегид, СОД – супероксиддисмутаза, ЦП – церулоплазмин, NOx – оксид азота, ОХС – общий холестерин, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности. Составлена авторами на основе полученных данных в ходе исследования

Следовательно, угнетение функции *eNOS* у пациентов с СД2 до лечения и, соответственно, продукции *NO de novo* является патогенетическим звеном развития общего патологического процесса – дисфункции эндотелия сосудов. Вспомогательную роль в этом механизме играет метаболизм холестерина (ХС). Полученные результаты показали статистически достоверное повышение содержания общего ХС, ХС ЛПНП и снижение ХС ЛПВП (табл. 1).

Атерогенные ЛПНП легко подвергаются окислению, что показано при инкубации липопротеиновых частиц с эндотелиоцитами сосудов в присутствии факторов, стимулирующих СРО. Помимо этого, взаимодействие МДА с концевыми аминокислотными группами белковых молекул, в частности с Апо В<sub>100</sub>, вызывает его превращение в апопротеин В<sub>48</sub>, что сопровождается снижением его аффинности к ХС ЛПНП. Отсутствие адекватной этой реакции способствует нарушению транспорта ЛПНП в клетки тканей, что повышает уровень ХС в плазме крови. В этих условиях ЛПНП перехватывают сквенджер-рецепторы макрофагов сосудистой стенки, обеспечивая их проникновение в клетки сосудов и развитие ускоренного атерогенеза. Эти изменения способствуют снижению уровня микроциркуляторной

гемодинамики в нефроне и нарушению функции клубочково-канальцевых структур. Систематизация результатов основных процессов мочеобразования свидетельствует о снижении уровня скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов СД2, что сопровождается повышением содержания креатинина в плазме крови. Анализ канальцевых процессов демонстрирует пониженный уровень канальцевой реабсорбции воды и натрия и повышение величины суточного диуреза. Параллельно нарушается электролитовыделительная функция почек: происходит повышение экскреции натрия, а также белка с мочой из-за нарушенного уровня их реабсорбции в канальцевом аппарате нефрона, а также уменьшение содержания калия в моче. Установлено увеличение креатинина в крови, снижение его клиренса – СКФ мл/мин/1,72 м<sup>2</sup> и понижение содержания общего белка в плазме крови (табл. 2).

Таблица 2

Динамика метаболических показателей в крови  
и мочевыделительной функции почек у пациентов с СД2 (M±m)

Показатели	Контроль	СД до лечения – группа 1	СД + метформин – группа 2	Стандартная – группа 3	Комплексная терапия: стандартная + антиоксиданты – группа 4 (n = 15)
n	n = 15	n = 15	n = 15	n = 15	n = 15
Диурез, мл/24	1367,5±5,61	2766±23,38***	2267±23,38****††	2103±6,83****††‡	1742,7±21,54****††‡§§
СКФ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	123,1±7,55	74,89±0,41***	82,76±1,43****††	89,06±1,43****††‡	109,63±3,11****††‡§§
RH <sub>2</sub> O %	99,24±0,36	97,88±0,19***	98,02±0,14****††	98,39±0,15****††‡	99,20±0,007****††‡§§
ENa, мкмоль/час/100г	64,13±0,79	98,33±0,40***	95,0±0,70****††	82,50±3,10****††‡	74,16±0,33****††‡§§
RNa %	99,15±0,29	97,14±0,23***	98,30±0,17****††	98,49±0,12****††‡	98,89±0,15****††‡§§
ЕК, мкмоль/час/100г	39,66±0,63	18,20±0,19***	20,99±0,59****††	26,5±1,19****††‡	32,49±2,10****††‡§§
Е белка	0,043±0,63	1,30±0,012***	0,98±0,02 <sup>2222) 3333)</sup>	0,78±0,13 <sup>44</sup> ****††‡	0,32±0,14****††‡§§
Общий белок, г/л	74,69±0,007	57,81±0,44***	64,43±2,04****††	67,69±1,9****††‡	72,34±1,07****††‡§§
Креатинин, мкмоль/л	89,93±0,65	126,8±3,3***	123,9±2,1****††	105,07±0,39****††‡	88,20±1,91****††‡§§
Мочевина, ммоль/л	5,79±0,08	8,90±0,15***	8,46±0,15****††	7,36±0,15****††‡	6,27±0,45****††‡§§

Примечание: \*\*\* p < 0,001, \*\* p < 0,01, \* p < 0,05 по сравнению с контролем; †† p < 0,001, † p < 0,01 по сравнению с группой до лечения; ‡‡ p < 0,001, ‡ p < 0,01 по сравнению с группой метформина; §§ p < 0,001, § p < 0,01 по сравнению со стандартной терапией. Сокращения: СКФ – скорость клубочковой фильтрации, RH<sub>2</sub>O – реабсорбция воды, ENa – экскреция натрия, RNa – реабсорбция натрия, ЕК – экскреция калия. Составлена авторами на основе полученных данных в ходе исследования

Следовательно, показанная инициация свободнорадикальных процессов, дефицит NO, повышение содержания ХС ЛПНП, а также нарушение полярности и микровязкости

сосудистой стенки сочетаются с недостаточной микроциркуляцией почек, повышением проницаемости фильтрующего барьера клеток и мембран канальцевого аппарата почек, показателем которых является полиурия, натрийурез, протеинурия у пациентов СД2 до лечения. Общепринятый алгоритм лечения метформином у пациентов с диабетической нефропатией не показал эффективного положительного сдвига в функции почек, а также показателей системы ПОЛ-АОС и содержания *NOx*. Таким образом, у пациентов с СД2 до начала лечения выявлена совокупность патологических сдвигов: активация свободнорадикального окисления, дефицит оксида азота (NO), повышение уровня атерогенных липопротеинов (ХС ЛПНП), а также нарушение структурно-функциональных свойств сосудистой стенки. Эти изменения сопровождались нарушением микроциркуляции в почках, повышением проницаемости фильтрационного барьера клубочков и канальцевого эпителия, что клинически проявлялось полиурией, натрийурезом и протеинурией.

Монотерапия метформином, применявшаяся у пациентов группы 2, не привела к достоверному улучшению функционального состояния почек, а также не оказала существенного влияния на показатели системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» (ПОЛ–АОС) и уровень *NOx*. Это обуславливает необходимость поиска более эффективных подходов к лечению диабетической нефропатии.

В связи с недостаточной эффективностью монотерапии, в настоящем исследовании была разработана схема комплексного лечения, включающая современные антидиабетические препараты (ингибиторы НГЛТ-2, ДПП-4), ингибитор АПФ, аторвастатин, а также антиоксиданты эндогенного происхождения – убихинол (коэнзим Q10) и  $\alpha$ -липоевую кислоту. Применение данной комплексной терапии в группе 4 сопровождалось выраженной положительной динамикой метаболических показателей. Уровень глюкозы крови снизился на 46,4 %, а *HbA1c* – на 22,2 % относительно исходных значений ( $p < 0,001$ ). Указанные изменения сочетались с улучшением кислородного обеспечения структур нефрона, что, вероятно, способствовало восстановлению энергетического метаболизма и функциональной активности почечной ткани. Отмечается повышение транспорта кислорода в структуры нефрона, сопровождающееся торможением оксидативного стресса по данным снижения содержания диальдегида малоната на 39,7 % и возрастания функции СОД на 78,0 %, а также выраженного повышения *NOx* на 91,9 %.

Эти позитивные изменения способствовали снижению величины кровяного давления – АД. Ингибирование адгезивно-агрегационных свойств форменных элементов крови, окислительного стресса с участием комплекса лекарственных средств и антиоксидантов способствовало восстановлению гидрофобности фосфолипидов клеточных мембран и позитивной динамике системной и почечной гемодинамики.

Положительную роль в устранении процесса дисфункции эндотелия сосудов сыграл и липидный профиль, характеризующийся снижением уровня ЛПНП на 38,8 % и увеличением ЛПВП на 75,4 %. Совокупность изменений биохимических показателей способствовала повышению содержания *NOx* и нормализации артериального давления. Одновременно выявлено улучшение функциональных показателей деятельности почек: возрастание СКФ, транспорта воды и ионов Na, снижение натрийуреза и содержания белка в моче у пациентов с СД2 на фоне комплексной терапии (табл. 2). Количественный анализ подтверждает описанное положение повышенными показателями СКФ, транспорта воды и натрия соответственно на 46,4; 1,3; 1,8 %. Ингибирующая роль антиоксидантов на интенсивность оксидативного стресса демонстрирует понижение содержания ионов Na, белка в моче и объема мочевыделения, соответственно на 25,6; 54,6; 37 %. Следовательно, комплексная терапия диабетической нефропатии подтвердила свою эффективность.

### **Заключение**

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа, осложненным диабетической нефропатией, ключевыми патогенетическими механизмами являются оксидативный стресс и эндотелиальная дисфункция. Нарушение гликемического контроля ведет к активации свободнорадикального окисления, снижению продукции оксида азота и прогрессирующему ухудшению функционального состояния почек. Монотерапия метформином не обеспечивает достаточной коррекции этих нарушений, что подтверждается отсутствием значимой динамики показателей перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и функции почек у пациентов 2-й группы. Включение в комплексную терапию антиоксидантов (убихинол,  $\alpha$ -липоевая кислота) наряду с современными антидиабетическими и нефропротективными средствами (ингибиторы НГЛТ-2, ДПП-4, АПФ, аторвастатин) способствует: значимому снижению интенсивности перекисного окисления липидов (уровень МДА снизился на 39,7 %,  $p < 0,001$ ); восстановлению активности антиоксидантных ферментов (активность СОД возросла на 14,2 %,  $p < 0,001$ ); повышению уровня *NOx* на 25,8 % ( $p < 0,001$ ), что свидетельствует об улучшении эндотелиальной функции; коррекции липидного профиля (снижение ХС ЛПНП на 38,8 %, повышение ХС ЛПВП на 75,4 %); улучшению основных процессов мочеобразования: увеличение СКФ на 23,1 % ( $p < 0,001$ ), повышение реабсорбции воды и натрия, снижение протеинурии на 59,0 % ( $p < 0,001$ ) и диуреза на 37 % ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, полученные результаты демонстрируют, что комбинированная терапия с включением антиоксидантов (убихинол,  $\alpha$ -липоевая кислота) превосходит по эффективности стандартные схемы лечения и может рассматриваться как перспективный подход к нефропротекции у больных сахарным диабетом 2 типа.

## Список литературы

1. Глобальный доклад по диабету [Global report on diabetes]. Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2018. 84 с. ISBN 978 92 4 456525 4.
2. Шестакова М. В., Викулова О. К., Исаков М. А., Дедов И. И. Сахарный диабет и COVID-19: анализ клинических исходов по данным регистра сахарного диабета Российской Федерации // Проблемы эндокринологии. 2020. Т. 66. № 1. DOI: 10.14341/probl12458.
3. Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К., Исаков М. А., Железнякова А. В. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018 г. // Сахарный диабет. 2019. Т. 22. № 2S. С. 4–61. DOI: 10.14341/DM12208.
4. Васильева И. А. Качество жизни больных на хроническом гемодиализе // Нефрология. 2005. Т. 9. № 3. С. 48–54. DOI: 10.24884/1561-6274-2005-9-3-48-54.
5. Дедов И. И., Шестакова М. В., Сухарева О. Ю., Мокрышева Н. Г., Андреева Е. Н., Безлепкина О. Б., Петеркова В. А., Артемова Е. В., Бессмертная Е. Г., Бардюгов П. С., Бешлиева Д. Д., Бондаренко О. Н., Бурумкулова Ф. Ф., Викулова О. К., Волеводз Н. Н., Галстян Г. Р., Гомова И. С., Григорян О. Р., Джемилова З. Н., Дзгоева Ф. Х., Ибрагимова Л. И., Калашников В. Ю., Кононенко И. В., Кураева Т. Л., Лаптев Д. Н., Липатов Д. В., Мельникова О. Г., Михина М. С., Мичурова М. С., Мишина Е. Е., Мотовилин О. Г., Никонова Т. В., Роживанов Р. В., Смирнова О. М., Старостина Е. Г., Суркова Е. В., Тиселько А. В., Токмакова А. Ю., Шамхалова М. Ш., Шестакова Е. А., Ярек-Мартынова И. Р., Ярославцева М. В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, О. Ю. Сухаревой. 12-й выпуск // Сахарный диабет. 2025. Т. 28. № 5S. С. 1–175. DOI: 10.14341/DM20255S.
6. Тутельян В. А., Шарафетдинов Х. Х., Кочеткова А. А., Воробьева В. М., Воробьева И. С., Глазкова И. В., Жилинская Н. В., Зорина Е. Е., Киселева Т. Л., Коденцова В. М., Осипов М. В., Пилипенко В. В., Плотникова О. А., Савенкова Т. В., Саркисян В. А., Смирнова Е. А., Солдатова Е. А. Теоретические и практические аспекты диетотерапии при сахарном диабете 2 типа. М.: «Библио-глобус». 2016. 244 р. DOI: 10.18334/9785990927896. ISBN 978-5-9909278-9-6.
7. Дзугкоев С. Г., Дзугкоева Ф. С., Хубулова А. Е., Маргиева О. И. Анализ метаболических и функциональных изменений у больных сахарным диабетом 2 типа и влияние терапии современными антидиабетическими лекарственными средствами. Материалы Всероссийской конференции с международным участием «Биохимия человека» (г. Москва, 17–19 октября 2024 г.). М.: РУДН, 2024. С. 317. ISBN 978-5-906023-40-7.
8. American Diabetes Association 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of

Medical Care in Diabetes-2020 // *Diabetes Care*. 2020. Vol. 43. (S1):14-S31. DOI: 10.2337/dc20-S002.

9. Garber A. J., Handelsman Y., Grunberger G., et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2020 executive summary // *Endocrine Practice*. 2020. Vol. 26 (1). P. 107–139. DOI: 10.4158/CS-2019-0472.

10. Ланкин В. З., Тихазе А. К., Коновалова Г. Г. Влияние гиполипидемической терапии на уровень окислительно модифицированных липопротеидов низкой плотности // *Российский кардиологический журнал*. 2018. № 8. С. 39–44. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-8-39-44.

11. Клинические рекомендации. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. 9-й выпуск (дополненный). М., 2019. DOI: 10.14341/DM221S1. ISBN 978-5-91487-136-6.

12. Лудан В. В., Польская Л. В. Роль антиоксидантов в жизнедеятельности организма // *Таврический медико-биологический вестник*. 2019. Т. 22. № 3. С. 86–92. EDN: QVIYNX.

13. Шарафетдинов Х. Х., Плотникова О. А., Пилипенко В. В., Никитюк Д. Б. Оксидативный стресс и повышение антиоксидантной защиты при сахарном диабете 2-го типа // *Клиническое питание и метаболизм*. 2020. Т. 1. № 3. С. 127–136. DOI: 10.17816/clinutr50340.

14. Быков Ю. В. Роль оксидативного стресса в развитии осложнений при сахарном диабете // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2022. Т. 17. № 3. С. 322–326. DOI: 10.14300/mnnc.2022.17080.

15. Dhalla N. S., Shah A. K., Tappia P. S. Role of oxidative stress in metabolic and subcellular abnormalities in diabetic cardiomyopathy // *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21 (7). P. 2413. DOI: 10.3390/ijms21072413.

16. Журавлева О. А., Винницкая И. В., Кошельская О. А. Внутрпочечное сосудистое сопротивление у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом: связь с уровнем артериального давления и величиной скорости клубочковой фильтрации // *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2016. Т. 31. № 1. С. 17–21. DOI: 10.29001/2073-8552-2016-31-1-17-21.

17. Метельская В. А., Гуманова Н. Г. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2005. № 6. С. 15–18. EDN: OJCLRV.

18. Шестакова М. В., Галстян Г. Р., Квасников Б. Б., Ерина Э. Е. Эффективность и безопасность ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа в качестве дополнительной терапии к инсулину у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Результаты сетевого метаанализа // *Сахарный диабет*. 2024. Т. 27. № 6. С. 543–554. DOI:

10.14341/DM13244.

19. Дзугкоев С. Г., Дзугкоева Ф. С., Хубулова А. Е., Маргиева О. И. Влияние современных антидиабетических лекарственных средств на метаболические и функциональные нарушения у больных сахарным диабетом 2 типа // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2024. Т. 87. № 4. С. 22–27. DOI: 10.30906/0869-2092-2024-87-4-22-27.

20. Наточин Ю. В., Кутина А. В. Новый подход к интегративной функциональной характеристике почек при разных типах диуреза // Нефрология. 2009. Т. 13. № 3. С. 19–23. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/novyy-podhod-k-integrativnoy-funktsionalnoy-harakteristike-pochek-pri-raznyh-tipah-diureza/viewer> (дата обращения: 05.03.2026).

21. Афашагова М. М., Маржохова М. Ю., Ахохова А. В. Содержание церулоплазмينا в крови больных рожистым воспалением // Фундаментальные исследования. 2005. № 5. С. 103–104. URL: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=6115> (дата обращения: 22.03.2026).

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest:** The authors declare that there is no conflict of interest.

**Финансирование:** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

**Financing:** The research was performed without external funding.