

© Ф.У. Дзгоева, О.В. Ремизов, В.Х. Боцьева, Н.Г. Малахова, З.Р. Икоева, В.Г. Голоева, Е.Ю. Гиреева, А.Е. Гурина, Л.В. Цаллагова, 2021
УДК 616.61-036.12-06 : 616.12] : 616.71-008.9

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-6-63-70

Ф.У. Дзгоева^{1}, О.В. Ремизов², В.Х. Боцьева³, Н.Г. Малахова⁴, З.Р. Икоева¹,
В.Г. Голоева¹, Е.Ю. Гиреева¹, А.Е. Гурина³, Л.В. Цаллагова⁴*

РОЛЬ РЕГУЛЯТОРОВ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА СКЛЕРОСТИНА И ОСТЕОПРОТЕГЕРИНА В РАЗВИТИИ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ НА ПОЗДНИХ СТАДИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

¹Кафедра внутренних болезней №5, Северо-Осетинская государственная медицинская академия, г. Владикавказ, Россия; ²кафедра лучевой диагностики с лучевой терапией и онкологией, Северо-Осетинская государственная медицинская академия, г. Владикавказ, Россия; ³кафедра биохимии, Северо-Осетинская государственная медицинская академия, г. Владикавказ, Россия; ⁴кафедра акушерства и гинекологии №1, Северо-Осетинская государственная медицинская академия, г. Владикавказ, Россия

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Кардиоваскулярные осложнения, обусловленные кальцификацией сосудов при хронической болезни почек (ХБП), тесно связаны с нарушениями костно-минерального метаболизма, механизмы которых требуют дальнейшего изучения. **ЦЕЛЬ:** уточнить роль белков-регуляторов костного метаболизма склеростина и остеопротегерина в процессах сосудистой кальцификации и развитии кардиоваскулярных осложнений при ХБП. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 110 пациентов с ХБП 3–5D стадии (67 мужчин). Медиана возраста – 47,0 (23,0–68,0) лет. Остеопротегерин (ОПГ), склеростин, интактный паратгормон (иПТГ), тропонин I в сыворотке крови определяли с использованием коммерческих наборов «Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit for Sclerostin» («Cloude-CloneCorp.» (США) и коммерческих наборов «ELISA kit» («Biomedica» (Австрия) методом иммуноферментного анализа (ИФА). Эхокардиографию с доплерографией проводили на аппарате «ALOKA 4000» («Toshiba», Япония). Определяли индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и пиковую систолическую скорость кровотока в дуге аорты (Vps, peak systolic velocity) для количественной оценки гемодинамических изменений, косвенно свидетельствующих о состоянии сосудистой стенки. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Анализ соотношений величин расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ), ИММЛЖ, Vps, ОПГ и склеростина показал, что снижение экскреторной функции почек сопровождается увеличением концентраций ОПГ и склеростина в сыворотке крови. При этом отмечается увеличение ИММЛЖ и Vps. При проведении корреляционного анализа было показано, что уровень ОПГ был положительно взаимосвязан с уровнем склеростина и отрицательно – с уровнем иПТГ. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** В нашем исследовании получены данные, подтверждающие интерактивное взаимодействие между сосудистой и костной системами. Морфогенетические белки-ингибиторы костного метаболизма (склеростин и ОПГ) играют значительную роль в поражении сердечно-сосудистой системы у больных с ХБП, так как способствуют развитию сосудистой кальцификации.

Ключевые слова: остеопротегерин, склеростин, кальцификация сосудов, ремоделирование сердца и аорты, хроническая болезнь почек

F.U. Dzgoeva^{1}, O.V. Remizov², V.Kh. Botsieva³, N.G. Malakhova⁴, Z.R. Ikoeva⁵,
V.G. Goloeva¹, E.Yu. Gireyeva¹, A.E. Gurina³, L.V. Tsallagova⁴*

THE ROLE OF BONE METABOLISM REGULATORS SCLEROTIN AND OSTEOPROTEGERIN IN THE DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN THE LATE STAGES OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

¹Department of Internal Medicine №5, North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia; ²Department of Radiology with radiotherapy and oncology, North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia; ³Department of Biochemistry, North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia; ⁴Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND. Cardiovascular complications caused by vascular calcification in chronic kidney disease (CKD) are closely related to disorders of bone and mineral metabolism, the mechanisms of which require further study. **THE AIM:** to clarify the

Контактная информация:

*Дзгоева Ф.У. 362040, Россия, Республика Северная Осетия–Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. Северо-Осетинская государственная медицинская академия, кафедра внутренних болезней №5. Тел.: +7(918)822-83-45; e-mail: fdzgoeva@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7314-9063

Corresponding author:

*F.U. Dzgoeva. 362040, Russia, Republic of North Ossetia-Alania, Vladikavkaz, Pushkinskaya 40, North Ossetian State Medical Academy, Department of Internal Medicine №5. Phone: +7(918)822-83-45; e-mail: fdzgoeva@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7314-9063

role of the regulatory proteins of bone metabolism of sclerostin and osteoprotegerin in the processes of vascular calcification and the development of cardiovascular complications in CKD. **PATIENTS AND METHODS.** 110 patients with stage 3–5D CKD (67 men) were examined. Median age is 47.0 (23.0–68.0) years. Osteoprotegerin (OPG), sclerostin, intact parathyroid hormone (IPTG), troponin I in blood serum were determined using commercial kits "Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit for Sclerostin" ("Cloud-Clone Corp.", USA) and commercial kits "ELISA kit" ("Biomedica" (Austria) by enzyme immunoassay (ELISA). Echocardiography with Dopplerography was performed on the device "ALOKA 4000" ("Toshiba", Japan). The left ventricular myocardial mass index (LVMI) and peak systolic blood flow velocity in the aortic arch (Vps, peak systolic velocity) were determined to quantify hemodynamic changes indirectly indicating the state of the aortic vascular wall. **RESULTS.** Analysis of the ratios of the calculated glomerular filtration rate (EGFR), IMLJ, Vps, OPG, and sclerostin showed that a decrease in excretory kidney function is accompanied by an increase in the concentrations of OPG and sclerostin in the blood serum. At the same time, there is an increase in IMLJ and Vps. During the correlation analysis, it was shown that the level of OPG was positively correlated with the level of sclerostin and negatively with the level of iPTH. **CONCLUSION.** In our study, we obtained data confirming the interactive interaction between the vascular and bone systems. Morphogenetic proteins-inhibitors of bone metabolism (sclerostin and OPG) play a significant role in the defeat of the cardiovascular system in patients with CKD, as they promotes the development of vascular calcification.

Keywords: osteoprotegerin, sclerostin, vascular calcification, remodeling of the heart and aorta, chronic kidney disease

Для цитирования: Дзгоева Ф.У., Ремизов О.В., Ботсиева В.Х., Малахова Н.Г., Икоева З.Р., Голоева В.Г., Гиреева Е.Ю., Гурина А.Е., Цаллагова Л.В. Роль регуляторов костного метаболизма склеростина и остеопротегерина в развитии кардиоваскулярных осложнений на поздних стадиях хронической болезни почек. *Нефрология* 2021;25(6):63–70. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-6-63-70

For citation: Dzgoeva F.U., Remizov O.V., Botsieva V.Kh., Malakhova N.G., Ikoeva Z.R., Goloeva V.G., Gireyeva E.Yu., Gurina A.E., Tsallagova L.V. The role of bone metabolism regulators sclerostin and osteoprotegerin in the development of cardiovascular complications in the late stages of chronic kidney disease. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(6):63–70. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2021-25-6-63-70

ВВЕДЕНИЕ

Сосудистая кальцификация является частым осложнением ХБП и ассоциируется с повышенной заболеваемостью и смертностью у 25% больных с ХБП 3–5 стадией и более чем у 50% пациентов, находящихся на диализе. Под ней понимают трансформацию сократительных клеток гладкой мускулатуры сосудов (КГМС) в остеобластоподобные клетки, способные производить коллагеновый внеклеточный матрикс, в который откладываются минералы – прежде всего, кальций и фосфор, уровень которых резко изменен у уремических больных [1]. Сосудистая кальцификация развивается в результате дисбаланса между ее ингибиторами и промоутерами вместе с нарушениями минерального метаболизма, которые являются ключевым промоутером. Процесс кальцификации может развиваться в меди, интима или обоих сосудистых слоях. Кальцификация интимы связана с развитием ишемического поражения сердца. Напротив, кальцификация меди неокклюзивна, поражает эластические волокна, увеличивая жесткость сосудов и скорость пульсовой волны аорты, систолическое и пульсовое артериальное давление, приводит к гипертрофии левого желудочка и сердечной недостаточности [2]. В последнее десятилетие клинические и экспериментальные исследования позволили установить взаимосвязь между патологией кости и сосудистой кальцификацией у больных с ХБП – костно-сосудистую ось. Установлено, что изменения объема и интенсивности обмена костной ткани ассоциируются с высоким риском сосудистой кальцификации и увеличением

смертности, наблюдаемой у уремических пациентов [3]. С другой стороны – экспериментальные исследования последних лет свидетельствуют о возможном влиянии самой сосудистой кальцификации на сохранность кости [4].

Вместе с тем, остаются невыясненными механизмы остеобластной трансформации сосудистых клеток, в том числе неизвестен инициальный триггер сосудистой кальцификации. Сведения о факторах, вовлеченных в костно-сосудистую ось, свидетельствуют о наличии двух взаимосвязанных молекулярных систем:

- Wnt сигнальный путь, функционирование которого тесно связано со склеростином;

- триада OPG (osteoprotegerin, остеопротегерин), RANK (receptor activator of nuclear factor κ B, активатор рецептора ядерного фактора каппа В) и RANKL (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand) [5].

Результаты проведенного нами предварительного исследования молекулярной системы RANKL/ОПГ были представлены ранее [6].

Целью настоящего исследования явилось уточнение клинической значимости остеопротегерина (ОПГ) и склеростина, их взаимосвязи в процессах развития сосудистой кальцификации и кардиоваскулярных осложнений при ХБП.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол от 30.11.2017 г., № 7.7) От всех пациентов получено письменное информированное

согласие на участие в нем. В исследование включены больные, находившиеся на обследовании и лечении в Республиканской клинической больнице и диализных центрах ООО «Алания Хелскеа» и ООО «Медторгсервис» во Владикавказе (Республика Северная Осетия–Алания) с марта 2018 г. по декабрь 2020 г.

В поперечное исследование включили 110 пациентов с ХБП 3–5D стадии (67 мужчин), медиана возраста которых составила 47,0 (23,0–68,0) лет. 15 практически здоровых субъектов составили контрольную группу. Склеростин сыворотки определяли с использованием количественного иммуноферментного анализа (ИФА) на анализаторе «Multiscan EX» («ThermoFisher Scientific Inc.», Финляндия) наборами «Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit for Sclerostin» («SOST») производителя «Cloude-Clone Corp.», США. Концентрацию паратгормона, ОПГ и кардиоспецифического высокочувствительного белка тропонина I в сыворотке крови определяли с использованием коммерческих наборов «ELISA kit» фирмы «Bio-medica» (Австрия) методом иммуноферментного анализа (ИФА). Эхокардиографию с доплеро-

графией проводили на аппарате «ALOKA 4000» («Tochiba», Япония). Определяли ИММЛЖ. Гипертрофию ЛЖ (ГЛЖ) диагностировали при ИММЛЖ >115 г/м² для мужчин и >95 г/м² для женщин. Методом дуплексного сканирования с применением эффекта Допплера исследовали пиковую систолическую скорость кровотока (Vps) для количественной оценки характера гемодинамических изменений, свидетельствующих о состоянии стенки аорты, ее эластичности (ригидности) и величине просвета аорты.

Статистический анализ проводили с использованием методов стандартной описательной статистики (медиана и межквартильные интервалы, средние значения $\pm$ стандартное отклонение и частоты), корреляционного анализа (ранговый коэффициент корреляции Спирмена), метода регрессионного анализа. Отношение шансов (ОШ) и 95 % доверительный интервал (ДИ) рассчитаны для однофакторного и многофакторного анализов. Использовали программы «Microsoft Office Excel» («Microsoft», США, 2010) и «SPSS 22.0» («SPSS Inc», США). Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

Таблица 1 / Table 1

Основные клинические параметры пациентов с ХБП (n=110) и контрольной группы (n=15) на момент обследования
Main clinical parameters of patients with CKD (n = 110) and the control group (n = 15) at the time of examination

Параметры	Пациенты	Контрольная группа	p (для тренда)
Мужской пол, n(%)	67 (60,7%)	9(60%)	0,068
Возраст, лет	47,0 (23,0–68,0)	42,0 (22,0–65,0)	0,288
ИМТ, кг/м ²	23,9 (13,8–47,6)	25,3 (24,2–32,3)	0,075
Сахарный диабет	32 (29%)		
Среднее гемодинамическое АД на момент обследования, мм рт. ст.	114 $\pm$ 14	83 $\pm$ 12	<0,001
ИММЛЖ, г/м ²	139,2 $\pm$ 13	119,5 $\pm$ 13	<0,001
ФВ, %	45,1 $\pm$ 1,6	66,5 $\pm$ 2,4	<0,001
Тропонин I, нг/мл	0,76 $\pm$ 0,001	0,45 $\pm$ 0,003	0,038
Vps, см/с	115,9 $\pm$ 2,2	74,08 $\pm$ 2,1	<0,002
pСКФ СКД-EPI, мл/мин/1,73 м ²	39,2 (7,9–121,4)	86,0 (69,4–123,2)	<0,001
Стадии ХБП C1,C2/C3a/C3b/C4/C5, %	14,5/16,5/14,5/31,8/22,7	–	–
Гемоглобин, г/л	112 (85–149)	126 (123–159)	<0,01
Кальций общий, ммоль/л	2,23 (1,52–2,82)	2,21 (1,44–2,61)	0,376
Фосфор сывороточный, ммоль/л	1,08 (0,61–2,28)	0,81 (0,21–1,12)	<0,001
иПТГ, пг/мл	46,0 (5,00–461,00)	25,0 (20,00–55,00)	<0,05
Склеростин, нг/мл	0,88 (0,27–3,09)	0,48 (0,21–0,98)	<0,001
ОПГ, пмоль/л	7,4 (1,9–25,8)	2,9 (0,8–6,4)	<0,001

Примечание. Результаты представлены как медианы (межквартильный интервал), среднее $\pm$ стандартное отклонение или частоты n(%) – методы стандартной описательной статистики; здесь и в табл. 2–4: ИМТ – индекс массы тела; ФВ – фракция выброса; ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ; Vps – пиковая систолическая скорость кровотока в дуге аорты; иПТГ – интактный паратгормон; ОПГ – остеопротегерин.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Данные клинической, биохимической и функциональной характеристик пациентов представлены в табл. 1.

При анализе взаимосвязей параметров минерально-костного обмена со стадиями ХБП (табл. 2) установлено статистически значимое повышение уровня фосфора ($p < 0,01$) и ПТГ ($p < 0,05$) при снижении экскреторной функции почек. Концентрация сывороточного ОПГ во всех группах больных, так же как уровень склеростина, повышались достигали наибольших значений при C3b–C5 стадиях ХБП, при этом изменения склеростина были менее выраженными, чем изменения уровня ОПГ ($p < 0,01$ и $p < 0,001$).

Для исследования взаимосвязей между показателями минерально-костного метаболизма и параметрами сердечно-сосудистой системы больные

Таблица 2 / Table 2

Параметры минерально-костного метаболизма в группах пациентов, выделенных в зависимости от стадии ХБП (n=110)
Parameters of mineral-bone metabolism in groups of patients identified depending on the stage of CKD (n = 110)

Показатели (норма)	C1–2 (n=16)	C3a (n=18)	C3б (n=16)	C4 (n=35)	C5 (n=25)	p
Фосфор сывороточный, (0,8–1,45 моль/л)	0,93 (0,57–1,42)	1,19 (1,09–1,25)	1,35 (1,13–1,56)	1,39 (1,12–1,59)	1,62 (1,27–1,85)	<0,01
Кальций общий, (2,0–2,6 ммоль/л)	2,22±0,12	2,24±0,02	2,39±0,04	2,43±0,03	2,46±0,03	0,247
иПТГ (9,5–75 пг/мл)	54,0 (23,0–69,0)	71,0 (43,4–92,3)	69,0 (32,4–112,8)	77,0 (46,5–124,4)	186,0 (95,5–532,1)	<0,05
ОПГ (2,7 пмоль/л)	5,21 (1,84–12,31)	6,2 (1,77–11,71)	7,51 [1,86–25,77]	8,39 (3,28–26,31)	9,63 (4,188–25,75)	<0,002
Склеростин (0,48 нг/мл)	0,691 (0,221–1,345)	0,712 (0,253–1,941)	0,938 [0,311–2,213]	1,124 (0,365–2,652)	1,269 (0,563–3,035)	<0,01

Примечание. Результаты представлены как медианы (межквартильный интервал), среднее ± стандартное отклонение.

Таблица 3 / Table 3

Взаимосвязи между маркерами минерально-костного метаболизма и ИММЛЖ
Relationship between markers of mineral-bone metabolism and LVMI

Показатели	ИММЛЖ, n=110					
	<160 г/м ² n=41		≥160 г/м ² n=69		ОШ [95% ДИ]	p
	n	%	n	%		
Кальций, ммоль/л						
<2,21	11	26,8	23	33,3	1	0,51
2,21–2,35	15	36,6	26	37,7	0,68 [0,36; 1,34]	
≥2,36	15	36,6	20	29,0	0,92 [0,53; 1,89]	
Фосфор, моль/л						
<0,86	9	21,9	24	34,8	1	0,03
0,86–1,24	18	43,9	22	31,9	0,77 [0,38; 1,26]	
≥1,25	14	34,2	23	33,3	0,68 [0,34; 1,28]	
ЩФ, ЕД/л						
<58	10	24,4	22	31,9	1,37 [0,82; 2,53]	0,04
58–81	16	39,0	19	27,5	1	
≥82	15	36,6	28	40,6	2,28 [1,23; 4,36]	
иПТГ, пг/мл						
<35	12	29,3	17	24,6	1	0,05
35–98	15	36,6	23	33,3	1,18 [0,65; 2,24]	
≥99	14	34,1	29	42,0	2,18 [1,14; 4,18]	
ОПГ, пмоль/л						
<6,37	17	41,5	15	27,3	1	0,0001
6,37–9,25	10	24,4	23	33,3	2,54 [1,33; 4,82]	
≥9,26	14	34,2	31	44,9	5,74 [2,89; 11,5]	
ОПГ, пмоль/л медиана	6,12 (1,78–20,65)		8,44 (1,98–25,38)		1,22 [2,16; 1,42]	0,0001
Склеростин, нг/мл						
<0,88	17	41,5	14	20,3	1	0,0001
0,88–1,146	12	29,3	24	34,8	2,53 [1,38; 5,12]	
≥1,147	12	29,3	31	44,9	3,85 [1,84; 7,33]	
Склеростин, нг/мл медиана	0,83 (0,34–3,32)		1,08 (0,36–3,02)		4,37 [2,12; 8,15]	0,0002

Примечание. Здесь и в табл. 4: использован метод регрессионного анализа с определением отношения шансов (ОШ) и 95 % доверительного интервала (95 % ДИ).

были разделены на 2 группы в зависимости от тяжести поражения, определяемой величиной ИММЛЖ и Vps: 1-я группа – с незначительными изменениями ИММЛЖ и Vps и 2-я группа – с умеренными и тяжелыми изменениями ИММЛЖ и Vps. Из 110 обследованных пациентов у 41 (37,3 %) была относительно небольшая ГЛЖ, определенная по ИММЛЖ (в среднем <160 г/м²) и у 69 (62,7 %) пациентов установлено повышение ИММЛЖ от умеренного до тяжелого (в среднем ≥160 г/м²) (табл. 3). Из 110 пациентов у 39 (35,5 %) было незначительное увеличение Vps (<100 м/с), и у 71 (64,5 %) пациента отмечено увеличение параметра от умеренного до тяжелого (в среднем ≥ 100 м/с) (табл. 4). Каждый биохимический показатель минерального метаболизма, связанный с ИММЛЖ (см. табл. 3) или Vps (см. табл. 4) был разделен на три части (терция): 1-й терциль – умеренно выраженные изменения, 2-й терциль средневыраженные изменения, 3-й терциль – высокий уровень изменений биохимических показателей.

Данные табл. 3 свидетельствуют о том, что значительная гипертрофия левого желудочка была связана с высоким уровнем ЩФ, иПТГ, ОПГ и склеростина.

Данные табл. 4 свидетельствуют о том, что высокие значения Vps были связаны с высоким уровнем ЩФ, иПТГ, ОПГ и склеростина.

ОПГ и склеростин как партнеры в процессах минерального обмена.

Анализ соотношений величин рСКФ, ИММЛЖ, Vps, ОПГ и склеростина пока-

зал, что снижение экскреторной функции почек достоверно связано с увеличением концентраций ОПГ и склеростина при их высоких сывороточных уровнях (в объединенных группах 2-го и 3-го тертиля): $[(p = -0,45; p < 0,0001) \text{ и } (p = -0,47; p < 0,0001)]$ для ОПГ и склеростина соответственно, которые, в свою очередь, связаны с увеличением ИММЛЖ ($p = 0,38; p < 0,0001$ для ОПГ и $p = 0,33; p = 0,0005$ для склеростина) и увеличением Vps ($p = 0,32; p < 0,0005$ для ОПГ и $p = 0,33; p = 0,0005$ для склеростина). Аналогичные, но менее сильные связи были получены при оценке корреляций между уровнями склеростина и ОПГ с Vps в группе пациентов в целом. Учитывая возможные связи маркеров минерального метаболизма между собой, установили, что уровень ОПГ положительно коррелировал с уровнем склеростина ($p = 0,24; p = 0,0359$) и отрицательно – с иПТГ ($p = -0,14; p = 0,0379$). Не было установлено значительных корреляций между склеростинном и иПТГ или другими биохимическими параметрами. У 63 % пациентов уровни иПТГ были ниже или в пределах нормального диапазона (референсный диапазон: 20–65 пг/мл).

ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном нами исследовании установлено значительное увеличение сывороточных концентраций ОПГ и склеростина, что ассоциировано со снижением СКФ. И, как мы предполагаем, существуют суммарные аддитивные эффекты ассоциации ОПГ и склеростина в процессах кальцификации сосудов даже в отсутствие каких-либо выраженных биологических признаков низкого или высокого метаболизма костной ткани, определяемых с помощью уровня ПТГ, фосфора, кальция или ЩФ.

Исследования последних лет показали, что КГМС могут подвергаться остеогенной дифференцировке и продуцировать факторы транскрипции и белки, формирующие костную ткань, в ответ на высокие концентрации фосфата, кальция, глюкозы, окисленных липидов, воспалительных цитокинов и различных токсинов, находящихся в уремической сыворотке [7, 8]. Сходство клеточной и молекулярной передачи сигналов в остеогенезе и кальцификации сосудов привело к пониманию

того, что кальцификация сосудов является активным процессом, опосредованным клетками, а не пассивной рутинной минерализацией. Установлены некоторые сигнальные пути, обеспечивающие патогенетические связи между потерей костной массы и кальцификацией сосудов, среди которых наиболее обсуждаемые – Wnt-сигнальный путь и ось ОПГ/ RANK / RANKL, в которых существенную роль играют склеростин и ОПГ [9, 10].

Wnt-сигнализация. Гликопротеины Wnt действуют как внеклеточные сигнальные лиганды в процессах, влияющих на кость, а также на сосудистую сеть. Активация сигнального пути – Wnt/ β -catenin-зависимой передачи сигналов приводит к усилению остеобластогенеза и подавлению остеокластогенеза, что способствует усилению образования и снижению резорбции кости (что, по меньшей мере, не вызывает избыточного по-

Таблица 4 / Table 4

Взаимосвязи между маркерами минерально-костного метаболизма и показателями Vps Relationships between markers of mineral-bone metabolism and indices of Vps

Показатели	Vps, n=110					
	<100 см/с, n=38		≥100 см/с, n=72			
	n	%	n	%	ОШ [95% ДИ]	p
Кальций, ммоль/л						
<2,21	12	31,6	21	29,1	1	0,51
2,21–2,35	16	42,1	22	30,6	0.63 [0.34; 1.36]	
≥2,36	10	26,3	29	40,2	0.86 [0.52; 1.68]	
Фосфор, моль/л						
<0,86	10	26,3	14	19,4	1	0,03
0,86–1,24	22	57,9	33	45,8	0.63 [0.38; 1.32]	
≥1,25	6	15,8	25	34,7	0.68 [0.34; 1.28]	
ЩФ, ЕД/л						
<58	12	31,6	22	30,6	1.35 [0.68; 2.51]	
58–81	15	39,5	24	33,3	1	0,04
≥82	11	28,9	26	36,1	2.37 [1.34; 4.75]	
иПТГ, пг/мл						
<35	13	34,2	21	29,1	1	0,04
35–98	14	36,8	25	34,7	1.22 [0.67; 2.23]	
≥99	11	28,9	26	36,1	2.38 [1.24; 4.43]	
ОПГ, пмоль/л						
<6,37	20	52,6	22	30,6	1	0,0001
6,37–9,25	12	31,6	24	33,3	2.42 [1.38; 4.63]	
≥9,26	6	15,8	26	36,1	4.72 [2.63; 12.4]	
ОПГ, пмоль/л, медиана	6,24 (1,78–22,54)		8,64 (1,95–23,37)		1.23 [1.15; 1.32]	0,0001
Склеростин, нг/мл						
<0,88	19	50,0	23	32,9	1	0,0002
0,88–1,146	12	31,6	27	37,5	2.69 [1.44; 4.24]	
≥1,147	7	18,4	22	30,6	3.79 [1.98; 6.28]	
Склеростин, нг/мл, медиана	0,82 (0,31–3,32)		1,07 (0,36–3,02)		4,38 [2.12; 8.145]	0,0002

ступления кальция и фосфата в циркуляцию) и, таким образом, снижению кальцификации сосудов [11–13]. Склеростин, кодируемый геном *склеростина* (*SOST*), экспрессируется остеоцитами и действует как растворимый ингибитор передачи сигналов Wnt (wingless и Int-1), уменьшая образование костной ткани и способствуя резорбции костной ткани; высокие уровни склеростина в сыворотке связаны с повышенной кальцификацией сосудов [14]. Склеростин экспрессируется в кальцифицированных КГМС и аортальных клапанах, а также в почках и хондроцитах [15]. Наблюдаемая экспрессия антагониста Wnt – склеростина в кальцифицированных КГМС позволяет предположить, что передача сигналов Wnt/ β -catenin, в частности, с участием склеростина существенно влияет на взаимодействие между костью и сосудистой сетью [16, 17].

Триада ОПГ, RANK и RANKL являются ключевыми белками, также участвующими в метаболизме костной ткани [18]. RANKL, экспрессируемый остеобластами, стимулирует свой рецептор RANK на поверхности клеток, включая клетки остеокластов, усиливает резорбцию костной ткани. ОПГ экспрессируется в большинстве тканей, включая костную ткань и сосудистую сеть, и действует как растворимый рецептор-ловушка для RANKL и, таким образом, блокирует молекулярные эффекты RANKL [19, 20]. Установлено, что ОПГ-нокаутные мыши обнаруживают остеопороз из-за чрезмерной неконтролируемой активации RANKL с усиленной резорбцией кости и уменьшением образования кости, прямо связанных с усилением процессов кальцификации [21]. Однако в то время как OPG может противодействовать кальцификации сосудов, подавляя резорбцию кости и ингибируя остеогенез КГМС и, таким образом, выступая в качестве местного ингибитора кальцификации сосудов, у мышей с повышенным содержанием OPG развивается тяжелая кальцификация сосудов, сопровождаемая образованием костного матрикса в сосудистой сети [22]. С другой стороны – обработка OPG устраняет вызванную варфарином кальцификацию сосудов на моделях грызунов [23]. Выявляемые противоречивые данные об эффектах ОПГ на процессы остеобластной трансформации КГМС в определенной мере объясняются несколькими открытиями последних лет. Во-первых, RANKL стимулирует секрецию провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли α (TNF- α) и интерлейкин-1, которые могут индуцировать экспрессию ОПГ в КГМС [24]. Поскольку OPG является рас-

творимым рецептором-ловушкой для RANKL, повышенный уровень ОПГ может, таким образом, подавлять такой провоспалительный процесс, оказывая компенсаторный и атеропротективный эффект. Во-вторых, клеточные эффекты ОПГ могут быть независимыми от системы RANK / RANKL, что особенно важно при развитии атеросклеротических бляшек, поскольку апоптоз, в развитии которого участвует ОПГ, тесно связан с дестабилизацией бляшек [25]. Теоретически OPG, действующий как компенсаторный фактор в ответ на различные неблагоприятные раздражители, может частично уменьшать кальцификации сосудов; в то же время, при определенных условиях OPG может также усиливать неблагоприятные воздействия, например, индуцировать апоптоз КГМС, стимулировать секрецию воспалительных цитокинов и способствовать активности матриксной металлопротеиназы в кальцифицирующих клетках сосудов, что ведет к нестабильности атеросклеротических бляшек [26, 27]. Имеет ли повышенный OPG противодействующий эффект, направленный на предотвращение процессов кальцификации сосудов (либо посредством локального ингибирования воспалительных и атерогенных эффектов, вызванных RANKL, либо посредством системного ингибирования резорбции костной ткани), или представляет собой фактор прогрессирующего развития бляшек с остеогенезом КГМС в сосудистой сети – еще предстоит определить. И наконец, если появление ОПГ вне скелета связывают только с усугублением ремоделирующих процессов в соответствующих тканях, то избыточный уровень ОПГ, обнаруживаемый в костной ткани больных с ТПН, расценивают как компенсаторный механизм, направленный на торможение дальнейшей резорбции и потерю костной массы [28]. Таким образом, участие ОПГ и склеростина в развитии кальцификации сосудов на поздних стадиях ХБП представляется доказанным, однако, полное понимание их клинического значения в процессах кальцификации и кардиоренальных взаимосвязях остается малоизученным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди многих факторов остеогенной трансформации КГМС привлекают внимание белки-ингибиторы костного метаболизма – ОПГ и склеростин, которые участвуют в сложных молекулярных механизмах кальцификации сосудов, среди которых наиболее важными считают две взаимосвязанные молекулярные системы: Wnt-сигнальный путь, функционирование которого

тесно связано со склеротином, и триада белков (ОПГ, RANK и RANKL). Значительное увеличение сывороточной концентрации склеростина и ОПГ связано с поздними стадиями ХБП и выраженными кардиоваскулярными изменениями, механизмы которых требуют дальнейшего изучения, в том числе в проспективных исследованиях.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

- Pereira L, Frazão JM. The bone-vessel axis in chronic kidney disease: An update on biochemical players and its future role in laboratory medicine. *Clin Chim Acta* 2020;508:221–227. doi: 10.1016/j.cca.2020.05.02
- Thompson B, Towler D. Arterial calcification and bone physiology: role of the bone–vascular axis. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:529–543. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2012.36>
- Frye MA, Melton LJ, Bryant SC et al. Osteoporosis and calcification of the aorta. *Bone Miner* 1992;19:185–194
- London GM, Marchais SJ, Guérin AP et al. Association of bone activity, calcium load, aortic stiffness, and calcifications in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1827–1835
- Sieklicka B, Domaniewski T, Ziemska M et al. Correlation between OPG/RANKL/RANK axis, vitaminD status, PTH and vascular calcification in the adenine-induced model of chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2020;35: Supplement_3, gfaa142.P0690. doi: 10.1093/ndt/gfaa142.P0690
- Дзгоева ФУ, Сопоев МЮ, Саламова ЭЭ и др. Остеопротегерин и RANKL: роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных с терминальной стадией почечной недостаточности, получающих гемодиализ. *Нефрология* 2017; 21(5): 28–35. doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-5-28-35
- Dzgoeva FU, Sopoev MJ, Salamova EE et al. Osteoprotegerin and RANKL: role in the development of cardiovascular complications in patients with end-stage renal failure receiving hemodialysis. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2017;21(5):28–35. (In Russ.)
- Лукичев БГ, Подгаецкая ОЮ, Карунная АВ, Румянцев А.Ш. Индоксил сульфат при хронической болезни почек. *Нефрология* 2014;18(1):25–32
- Lukichev BG, Karunnaya AV, Rumyantsev AS. Indoxyl sulphate at chronic kidney disease. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2014;18(1):25–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2014-18-1-20-24>
- Dai L, Qureshi AR, Witasp A et al. Early vascular ageing and cellular senescence in chronic kidney disease. *Comput Struct Biotechnol J* 2019;17:21–729. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2019.06.015>
- Kobayashi Y, Uehara S, Udagawa N et al. Regulation of bone metabolism by Wnt signals. *J Biochem* 2016;159:387–392
- Kazuhiro Maeda, Yasuhiro Kobayashi, Masanori Koide et al. The Regulation of Bone Metabolism and Disorders by Wnt Signaling. *Int J Mol Sci* 2019; 20(22): 5525. <https://doi.org/10.3390/ijms20225525>
- Drechsler C, Evenepoel P, Vervloet MG et al. NECOSAD Study Group. High levels of circulating sclerostin are associated with better cardiovascular survival in incident dialysis patients: results from the NECOSAD study. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30(2):288–293. doi: 10.1093/ndt/gfu301
- Stavrinou E, Sarafidis P, Loutradis C et al. Associations of serum sclerostin and DKK-1 protein with future cardiovascular events and mortality in hemodialysis patients: a prospective cohort study. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2020;35, Supplement_3, gfaa142.P1252. doi: 10.1093/ndt/gfaa142.P1252
- Stavrinou E, Sarafidis P, Koumaras C et al. Increased Sclerostin, but Not Dickkopf-1 Protein, Is Associated with Elevated Pulse Wave Velocity in Hemodialysis Subjects. *Kidney Blood Press Res* 2019; 44(4): 679–689. doi: 10.1159/000501205
- Claes KJ, Viaene L, Heye S et al. Sclerostin: another vascular calcification inhibitor? *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:3221–3228. doi: 10.1093/ndt/gfx152.SP558
- Pelletier S, Dubourg L, Carlier MC et al. The relation between renal function and serum sclerostin in adult patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:819–823. doi: 10.2215/CJN.07670712
- Thambiah S, Roplekar R, Manghat P et al. Circulating sclerostin and Dickkopf-1 (DKK1) in predialysis chronic kidney disease (CKD): relationship with bone density and arterial stiffness. *Calcif Tissue Int* 2012; 90: 473–480. <https://doi.org/10.1007/s00223-012-9595-4>
- De Maré A, Maudsley S, Azmi A et al. Sclerostin as regulatory molecule in vascular media calcification and the bone–vascular axis. *Toxins (Basel)* 2019;11:428. <https://doi.org/10.3390/toxins11070428>
- Wu J, Li X, Gao F et al. Osteoprotegerin SNP associations with coronary artery disease and ischemic stroke risk: a meta-analysis. *Biosci Rep* 2020;40(10):BSR202021. doi: 10.1042/BSR20202156
- Rochette L, Meloux A, Rigal E et al. The Role of Osteoprotegerin in Vascular Calcification and Bone Metabolism: The Basis for Developing New Therapeutics. *Calcif Tissue Int* 2019;105:239–251. doi: 10.1007/s00223-019-00573-6
- Ozaki Y, Koide M, Furuya Y et al. Treatment of OPG-deficient mice with WP9QY, a RANKL-binding peptide, recovers alveolar bone loss by suppressing osteoclastogenesis and enhancing osteoblastogenesis. *PLoS One* 2017;12:e0184904. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184904>
- Ozaki Y, Koide M, Furuya Y et al. Treatment of OPG-deficient mice with WP9QY, a RANKL-binding peptide, recovers alveolar bone loss by suppressing osteoclastogenesis and enhancing osteoblastogenesis. *PLoS One* 2017;12:e0184904. doi: 10.1371/journal.pone.0184904
- Hobson S, Arefin S, Kublickiene K et al. Senescent cells in early vascular ageing and bone disease of chronic kidney disease—a novel target for treatment. *Toxins (Basel)* 2019;11:82. <https://doi.org/10.3390/toxins11020082>
- Kaesler N, Babler A, Floege J, Kramann R. Cardiac Remodeling in Chronic Kidney Disease. *Toxins* 2020;12(3):161–169. doi: 10.3390/toxins12030161
- Смирнов АВ, Румянцев А.Ш. Строение и функции костной ткани в норме и патологии. Сообщение II. *Нефрология* 2015;19(1):8–17
- Smirnov AV, Rumyantsev AS. Bone tissue function and structure under normal and pathological condition. Message II. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2015;19(1):8–17. (In Russ.)
- Ozaki Y, Koide M, Furuya Y et al. Treatment of OPG-deficient mice with WP9QY, a RANKL-binding peptide, recovers alveolar bone loss by suppressing osteoclastogenesis and enhancing osteoblastogenesis. *PLoS One* 2017;12(9):e0184904. doi: 10.1371/journal.pone.0184904. PMID: 28937990; PMCID: PMC5609750.
- Palmer SC, Teixeira-Pinto A, Saglimbene V et al. Association of Drug Effects on Serum Parathyroid Hormone, Phosphorus, and Calcium Levels With Mortality in CKD: A Meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2015;66(6):962–971. doi:10.1053/j.ajkd.2015.03.036
- Nam Y, Lee S, Kim HW et al. Serum levels of osteoprotegerin are associated with obesity in chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2020; 35, Supplement_3, gfaa142.P0930. doi: 10.1093/ndt/gfaa142.P0930
- Delanaye P, Paquot F, Bouqueneau A et al. Sclerostin and chronic kidney disease: the assay impacts what we (thought to) know. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33(8):1404–10. doi: 10.1093/ndt/gfx282

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Сведения об авторах:

Проф. Дзгоева Фатима Урузмаговна
362040, Россия, Республика Северная Осетия–Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. Северо-Осетинская государственная медицинская академия, кафедра внутренних болезней №5. Тел.: +7(918)822-83-45; e-mail: fdzgoeva@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7314-9063

Проф. Ремизов Олег Валерьевич
362040, Россия, Республика Северная Осетия–Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. Северо-Осетинская государственная медицинская академия, кафедра лучевой диагностики с лучевой терапией и онкологией. Тел.: +7(867)530397; e-mail: oleg_remizov@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4175-5365

Аспирант Боцьева Виктория Хадзибатовна
362040, Россия, Республика Северная Осетия–Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. Северо-Осетинская государственная медицинская академия, кафедра биохимии. Тел.: +7(928)857-33-55; e-mail: bosionvi@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-0539-8666

Аспирант Малахова Нина Геннадиевна
362040, Россия, Республика Северная Осетия–Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. Северо-Осетинская государственная медицинская академия, кафедра акушерства и гинекологии №1. Тел.: +7(988)8386237; e-mail: missis.sviv2014@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5564-9948

Аспирант Икоева Зарина Руслановна
362040, Россия, Республика Северная Осетия–Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. Северо-Осетинская государственная медицинская академия, кафедра внутренних болезней №5. Тел.: +7(918)8304719; e-mail: zariikosha@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4183-2335

Аспирант Голоева Виктория Герсановна
362040, Россия, Республика Северная Осетия–Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. Северо-Осетинская государственная медицинская академия, кафедра внутренних болезней №5. Тел.: +7(960)4015003; e-mail: vgoloeva@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5310-889X

Доц. Гиреева Елена Юрьевна, канд. мед. наук
362040, Россия, Республика Северная Осетия–Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. Северо-Осетинская государственная медицинская академия, кафедра внутренних болезней №5. Тел.: +7(928)4972808; e-mail: geiu-dag@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7257-2812

Доц. Гурина Алла Евгеньевна, канд. мед. наук
362040, Россия, Республика Северная Осетия–Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. Северо-Осетинская государственная медицинская академия, кафедра биохимии, заведующая кафедрой. Тел.: +7(918)8258355; e-mail: allagurina@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-6562-9964

Проф. Цаллагова Лариса Владимировна
362040, Россия, Республика Северная Осетия–Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. Северо-Осетинская государственная медицинская академия, кафедра акушерства и гинекологии №1, заведующая кафедрой. Тел.: +7(918)8278686; e-mail: Profesortsallagova@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0514-3038

About the authors:

Prof. Fatima U. Dzgoeva, MD, PhD, DMedSci.
Affiliations: 362040, Russia, Republic of North Ossetia-Alania, Vladikavkaz, Pushkinskaya 40, North Ossetian State Medical Academy, Department of Internal Medicine №5, professor. Phone: +7(918)822-83-45; e-mail: fdzgoeva@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7314-9063

Prof. Oleg V. Remizov, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 362040, Russia, Republic of North Ossetia-Alania, Vladikavkaz, Pushkinskaya 40, North Ossetian State Medical Academy, Department of Radiology with radiotherapy and oncology, professor. Phone: 7(867)530397; e-mail: oleg_remizov@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4175-5365

Victoria H. Botsieva, postgraduate student
Affiliations: 362040, Russia, Republic of North Ossetia-Alania, Vladikavkaz, Pushkinskaya 40, North Ossetian State Medical Academy, Department of Biochemistry. Phone: +7(928)857-33-55; e-mail: bosionvi@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-0539-8666

Nina G. Malakhova, postgraduate student
Affiliations: 362040, Russia, Republic of North Ossetia-Alania, Vladikavkaz, Pushkinskaya 40, North Ossetian State Medical Academy, Department of Obstetrics and Gynecology No. 1. Phone: +7(988)8386237; e-mail: missis.sviv2014@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5564-9948

Zarina R. Ikoeva, postgraduate student
Affiliations: 362040, Russia, Republic of North Ossetia-Alania, Vladikavkaz, Pushkinskaya 40, North Ossetian State Medical Academy, Department of Internal Medicine №5. Phone: +7(918)8304719; e-mail: zariikosha@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4183-2335

Victoria G. Goloeva, postgraduate student
Affiliations: 362040, Russia, Republic of North Ossetia-Alania, Vladikavkaz, Pushkinskaya 40, North Ossetian State Medical Academy, Department of Internal Medicine №5. Phone: +7(960)4015003; e-mail: vgoloeva@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5310-889X

Associate Prof. Elena Yu. Gireeva, MD, PhD
Affiliations: 362040, Russia, Republic of North Ossetia-Alania, Vladikavkaz, Pushkinskaya 40, North Ossetian State Medical Academy, Department of Internal Medicine №5. Phone: +7(928)4972808; e-mail: geiu-dag@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7257-2812

Associate prof. Alla E. Gurina, MD, PhD
Affiliations: 362040, Russia, Republic of North Ossetia-Alania, Vladikavkaz, Pushkinskaya 40, North Ossetian State Medical Academy, Department of Biochemistry, Head of Department. Phone: +7(918)8258355; e-mail: allagurina@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-6562-9964

Larisa V. Tsallagova, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 362040, Russia, Republic of North Ossetia-Alania, Vladikavkaz, Pushkinskaya 40, North Ossetian State Medical Academy, Department of Obstetrics and Gynecology No 1, Head of Department. Тел.: +7(918)8278686; e-mail: Profesortsallagova@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0514-3038

Поступила в редакцию: 09.07.2021

Принято в печать: 03.11.2021

Article received: 09.07.2021

Accepted for publication: 03.11.2021