

© Ф.У. Дзгоева, О.В. Ремизов, З.Р. Икоева, В.Г. Голоева, А.А. Гусалов, 2023
УДК [616.61-036.12-06 : 616.1]-02 : 543.068.3

doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-3-68-75

EDN: HWKUHJ

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПРОДУКТОВ КОНЕЧНОГО ГЛИКИРОВАНИЯ И ВОСПАЛЕНИЯ В РАЗВИТИИ СОСУДИСТОЙ КАЛЬЦИФИКАЦИИ И КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

*Фатима Урузмаговна Дзгоева^{1✉}, Олег Валерьевич Ремизов²,
Зарина Руслановна Икоева³, Виктория Герсановна Голоева⁴,
Азамат Александрович Гусалов⁵*

^{1,3,4,5}Кафедра внутренних болезней №5, Северо-Осетинская государственная медицинская академия Минздрава России, г. Владикавказ, Республика Северная Осетия-Алания, Россия;

²кафедра лучевой диагностики с лучевой терапией и онкологией, Северо-Осетинская государственная медицинская академия Минздрава России, г.Владикавказ, Республика Северная Осетия-Алания, Россия

¹ fdzgoeva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7314-9063>

² oleg_remizov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4175-5365>

³ zariikosha@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4183-2335>

⁴ vgoloeva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5310-889X>

⁵ gusalov97@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-6296-9688>

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Кальцификация сосудов лежит в основе кардиоваскулярных осложнений, остающихся ведущей причиной высокой смертности при хронической болезни почек (ХБП). Уремическим токсинам, в том числе, продуктам конечного гликирования, отводят существенную роль в формировании этого процесса. **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** уточнить роль конечных продуктов гликирования и воспаления в процессах кальцификации сосудов на разных стадиях ХБП. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследованы 105 пациентов в возрасте от 18 до 66 лет на разных стадиях ХБП С1–С5Д, у 75 причиной которой стала диабетическая нефропатия (ДН), у 30 – иные нозологические формы. Сывороточную концентрацию конечных продуктов гликирования (AGEs), интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α), тропонина I, паратгормона (ПТГ) определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА). Для исследования концентрации AGEs отделяли сыворотку центрифугированием (в пробирках Эппендорфа). Пробы хранили при -70 °С. Определяли индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ). Гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) диагностировали при ИММЛЖ > 115 г/м² для мужчин и > 95 г/м² – для женщин. Методом дуплексного сканирования с применением эффекта Доплера исследовали пиковую систолическую скорость кровотока в дуге аорты (peak systolic velocity – Vps). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Выявлено достоверное увеличение сывороточной концентрации фосфора (p < 0,05) и паратиреоидного гормона (p < 0,01) по мере снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации. Установлено увеличение концентрации AGEs, ИЛ-6 и ФНО-α на всех стадиях ХБП, наиболее выраженное на поздних стадиях – С4–С5Д (p < 0,01, p < 0,05, p < 0,05 соответственно). Выраженные изменения ИММЛЖ и Vps были связаны с высоким уровнем AGEs, ИЛ-6 и ФНО-α. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Повышение уровня конечных продуктов гликирования и факторов воспаления, прямо и достоверно коррелировало с тяжестью уремии и выраженностью морфофункциональных изменений сердца и аорты, что подтверждает их существенную роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений при ХБП.

Ключевые слова: конечные продукты гликирования, воспаление, кальцификация сосудов, хроническая болезнь почек

Для цитирования: Дзгоева Ф.У., Ремизов О.В., Икоева З.Р., Голоева В.Г., Гусалов А.А. Клиническое значение продуктов конечного гликирования и воспаления в развитии сосудистой кальцификации и кардиоваскулярных осложнений при хронической болезни почек. *Нефрология* 2023;27(3):68-75. doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-3-68-75. EDN: HWKUHJ

CLINICAL SIGNIFICANCE OF ADVANCED GLYCATION END PRODUCTS AND INFLAMMATION PRODUCTS IN THE DEVELOPMENT OF VASCULAR CALCIFICATION AND CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN CHRONIC KIDNEY DISEASE

*Fatima U. Dzgoeva^{1✉}, Oleg V. Remizov², Zarina R. Ikoeva³, Victoria G. Goloeva⁴,
Azamat A. Gusalov⁵*

^{1,3,4,5} Department of Internal Diseases No. 5, North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, North Ossetia–Alania Republic, Russia;

² Department of Radiology with radiotherapy and oncology, North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, North Ossetia–Alania Republic, Russia

¹ fdzgoeva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7314-9063>

² oleg_remizov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4175-5365>

³ zariikosha@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4183-2335>

⁴ vgoloeva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5310-889X>

⁵ gusalov97@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-6296-9688>

ABSTRACT

BACKGROUND. Vascular calcification underlies cardiovascular complications, which remain the leading cause of high mortality in chronic kidney disease (CKD). Uremic toxins, including the advanced glycation end products, play a significant role in the formation of this process. **THE AIM** of the study is to clarify the role of the advanced glycation end products (AGEs) and inflammation products in the processes of vascular calcification at different stages of CKD. **PATIENTS AND METHODS.** 105 patients aged 18 to 66 years at different stages of CKD C1-C5D were examined, 75 of which were caused by diabetic nephropathy (DN), 30 by other nosological forms. Serum concentrations of AGEs, IL6, TNF- α , troponin I, parathyroid hormone (PTH) were determined by enzyme immunoassay (ELISA). To study the AGEs concentration, the serum was separated by centrifugation (in Eppendorf tubes). The samples were stored at -70°C . The left ventricular myocardial mass index (LVMI) was determined. Left ventricular hypertrophy (LVH) was diagnosed with $\text{LVH} > 115 \text{ g/m}^2$ for men and $> 95 \text{ g/m}^2$ for women. The peak systolic velocity of blood flow in the aortic arch (Vps) was studied by duplex scanning using the Doppler effect. **RESULTS.** A significant increase in serum phosphorus concentration ($p < 0.05$) and PTH ($p < 0.01$) was revealed as the glomerular filtration rate decreased. An increase in the concentration of AGEs, IL6 and TNF- α was found at all stages of CKD, most pronounced at the later stages – C4-C5D ($p < 0.01$, $p < 0.05$, $p < 0.05$, respectively). Pronounced changes in LVMI and Vps were associated with high levels of AGEs, IL6 and TNF- α . **CONCLUSION.** An increase in the level of glycation end products and inflammatory factors directly and reliably correlated with the severity of uremia and the severity of morphofunctional changes in the heart and aorta, which confirms their significant role in the development of cardiovascular complications in CKD.

Keywords: advanced glycation end products, inflammation, vascular calcification, chronic kidney disease

For citation: Dzgoeva F.U., Remizov O.V., Ikoeva Z.R., Goloeva V.G., Gusalov A.A. Clinical significance of advanced glycation end products and inflammation products in the development of vascular calcification and cardiovascular complications in chronic kidney disease. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2023;27(3):68-75. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-3-68-75. EDN: HWKUHJ

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая болезнь почек (ХБП) связана с глубоким ремоделированием сосудов, ускоряющим прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний и характеризующимся гиперплазией интимы, ускоренным прогрессированием атеросклероза, кальцификацией сосудов. В процессах ремоделирования ключевую роль играет дисфункция клеток гладкой мускулатуры сосудов (КГМС). В условиях уремии КГМС могут переключаться с сократительного фенотипа на синтетический фенотип, подвергаясь аномальной пролиферации, миграции, старению, апоптозу и кальцификации [1]. Растущий объем экспериментальных данных свидетельствует, что вновь выявляемые уремические токсины, такие как неорганический фосфат, индоксилсульфат, а также конечные продукты гликирования – Advanced Glycation End Products (AGEs) могут непосредственно влиять на физиологические функции КГМС, в том числе, через индукцию характерных для ХБП хронического воспаления и оксидативного стресса [2] AGEs представляют собой класс соединений, полученных в результате неферментативной реакции глюкозы и ее метаболитов с белками, липидами и нуклеиновыми кислотами. Уровни локального и циркулирующего AGEs заметно увеличивают-

ся у пациентов с сахарным диабетом (СД) вне зависимости от наличия ХБП. Подобное увеличение, по-видимому, связано с ростом эндогенной генерации AGEs, вторичной по отношению к окислительному стрессу, увеличением потребления пищи и нарушением его почечного клиренса при снижении скорости клубочковой фильтрации [3, 4]. In vitro связывание AGEs с их рецептором RAGE ускоряет остеогенный переход КГМС и последующую кальцификацию сосудов с помощью p38 / митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK) и активации пути передачи сигналов Wnt/p catenin [5]. В среде с высоким содержанием глюкозы воспаление, вызванное RAGE, вызывает выработку RANKL (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) остеобластами, способствуя деградации кости и последующему увеличению Ca и Pi в крови, что, в свою очередь, стимулирует остеобластную трансформацию сосудистых клеток [6]. Кроме того, AGEs способствуют нескольким связанным с уремией нарушениям, включая усиление синтеза медиаторов воспаления – интерлейкина-1 (ИЛ-1), интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), усиление оксидативного стресса, нарушение функции эндотелиальных клеток и утолщение стенок сосудов, что косвенно влияет на кальцификацию сосудов [7].

Цель настоящего исследования – уточнить роль AGEs и воспаления в развитии сосудистой кальцификации и кардиоваскулярных осложнений при ХБП.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 105 пациентов в возрасте от 18 до 66 лет при ХБП С1–С5Д, у 75 из которых причиной ХБП является диабетическая нефропатия (ДН), у 30 – иные нозологические формы. 15 здоровых лиц составили контрольную группу.

Сывороточную концентрацию конечных продуктов гликирования (AGEs), интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α), тропонина I, паратгормона (ПТГ) определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с применением наборов фирм «BluGene biotech» (Китай), «Cloud-Clone Corp.» (США), «ELISA Kit» (Австрия). ИФА проводили на анализаторе «Multiscan FC» (Финляндия). Пациентам с ДН производились определение гликированного гемоглобина, контроль гликемического профиля. Для исследования концентрации AGEs у пациентов брали утреннюю венозную кровь натощак (в пробирки с активатором свертывания и разделительным гелем), отделяли сыворотку центрифугированием (в пробирках Эппендорфа). Пробы хранили при -70°C . Определяли индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ). Гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) диагностировали при ИММЛЖ $> 115 \text{ г/м}^2$ для мужчин и $> 95 \text{ г/м}^2$ – для женщин. Методом дуплексного сканирования с применением эффекта Доплера исследовали пиковую систолическую скорость кровотока в дуге аорты (peak systolic velocity – Vps) для оценки характера гемодинамических изменений, свидетельствующих о состоянии стенки аорты, ее эластичности и величины просвета.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» (протокол №9.2 от 09.11.2019 г.) в соответствии с принципами Хельсинкской конвенции. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

При статистическом анализе использовали программы Microsoft Office Excel 2010 (Microsoft, США) и SPSS v. 22.0 (SPSS Inc., США). Применяли стандартную описательную статистику: [медианы и интерквартильный размах], (средние значения $\pm$ стандартное отклонение) и частоты n (%), корреляционный анализ (ранговый коэффициент корреляции Спирмена ρ) и регрессионный анализ. Отношение шансов (ОШ) и 95 % доверительный

интервал [95 % ДИ] рассчитаны для одно- и многофакторного анализа. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинические данные пациентов и контрольной группы на момент обследования представлены в табл. 1.

Изменения показателей костно-минерального обмена, AGEs и воспаления в зависимости от стадии ХБП (табл. 2).

Выявлено достоверное увеличение сывороточной концентрации фосфора ($p < 0,05$) и ПТГ ($p < 0,01$) по мере снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Также установлено увеличение концентрации AGEs, ИЛ-6 и ФНО- α во всех группах пациентов, наиболее выраженное на поздних стадиях ХБП С4–С5Д ($p < 0,01$, $p < 0,05$, $p < 0,05$ соответственно).

Взаимосвязь между показателями сердечно-сосудистой системы (ИММЛЖ и Vps) костно-минерального обмена, AGEs и маркерами воспаления.

В соответствии с тяжестью поражения, определяемой параметрами сердечно-сосудистой системы (ИММЛЖ и Vps), пациенты были разделены на 2 группы: 1-я – с невыраженными изменениями ИММЛЖ и Vps, 2-я – с умеренными и тяжелыми отклонениями. Из 105 больных у 31 (29,52 %) установлена относительно небольшая ГЛЖ (ИММЛЖ $< 160 \text{ г/м}^2$), и у 74 (70,48 %) отмечено повышение ИММЛЖ от умеренного до тяжелого ($\geq 160 \text{ г/м}^2$; табл. 3). Из 105 пациентов у 37 (35,24 %) установлено относительно небольшое повышение Vps ($< 100 \text{ м/с}$), и у 68 (64,76 %) пациентов выявлено выраженное повышение Vps от умеренного до тяжелого ($\geq 100 \text{ м/с}$; табл. 4). Каждый показатель костно-минерального обмена, а также значения AGEs, ИЛ-6, ФНО- α , связанные с ИММЛЖ (см. табл. 3) или Vps (см. табл. 4), были разделены на 3 части (тертиль): 1-й тертиль – умеренно выраженные изменения, 2-й тертиль – средне выраженные изменения, 3-й тертиль – высокий уровень изменений данных показателей.

Наиболее выраженные изменения ИММЛЖ и Vps были связаны с наиболее высоким уровнем AGEs, ИЛ-6 и ФНО- α , а также с высокой концентрацией интактного ПТГ – иПТГ ($\geq 99 \text{ пг/мл}$). Медианы AGEs, ИЛ-6 и ФНО- α в группе пациентов с выраженными и тяжелыми изменениями ИММЛЖ достоверно отличались от таковых в группе с умеренными изменениями ИММЛЖ ($p = 0,0001$, $p = 0,0001$, $p = 0,0002$ соответственно).

В табл. 4 показаны взаимосвязи между Vps, параметрами минерально-костного метаболизма, AGEs и воспаления. Наиболее выраженные изменения Vps были связаны с наиболее высоким уровнем AGEs, ИЛ-6 и ФНО- α . Медианы AGEs, ИЛ-6 и ФНО- α в группе пациентов с выраженными и тяжелыми изменениями Vps достоверно

отличались от таковых в группе с умеренными изменениями Vps ($p=0,0002$, $p=0,0002$, $p=0,0001$ соответственно).

Взаимосвязь параметров воспаления (ИЛ-6 и ФНО- α) и конечных продуктов гликирования (AGEs) в процессах развития кардиоваскулярной кальцификации при ХБП.

Таблица 1 / Table 1

Клинические данные пациентов (n=105) и контрольной группы (n=15) на момент обследования

Clinical parameters in patients (n=105) and healthy individuals (n=15) at the time of the examination

Параметры	Пациенты, абс. (%)	Контрольная группа	p (для тренда)
Мужской пол, абс. число (%)	59 (56,2)	9(60,0)	0,069
Возраст, лет	43,0 (18,0–66,0)	36,0(22,0–51,0)	0,358
ДН	75 (71,43)	–	–
Hb, г/л	103 (89–136)	132 (118–156)	<0,05
HbA1c, %	7,81(6,52–8,41)	5,01(4,52–6,03)	<0,05
АГ	91 (86,66)	–	–
ИММЛЖ, г/м ²	136,2 $\pm$ 15	109,4 $\pm$ 14	<0,001
ФВ, %	43,2 $\pm$ 1,5	65,2 $\pm$ 2,5	<0,001
Тропонин I, нг/мл	0,79 $\pm$ 0,002	0,48 $\pm$ 0,002	0,041
Vps, см/с	121,6 $\pm$ 3,1	69,23 $\pm$ 3,1	<0,001
Сахароснижающие препараты	67(63,81)	–	–
Аналоги витамина D	21 (20,0)	–	–
Статины	21 (20,0)	–	–
Фосфатбиндеры	19 (18,09)	–	–
Антигипертензивные препараты	91 (86,66)	–	–
рСКФ CKD-EPI, мл/мин на 1,73 м ²	41,4 (10,2–109,6)	91,3 (69,8–121,4)	<0,001
Стадии ХБП: C1/C2/C3A/C3B/C4/C5, %	7,61/10,48/15,24/16,19/25,71/24,76	–	–
Кальций, ммоль/л	2,31 (1,51–2,83)	2,26 (1,41–2,69)	0,361
Фосфор, ммоль/л	1,16 (0,62–2,41)	0,7 (0,21–1,29)	<0,001
иПТГ, пг/мл	69,0 (24,00–501,00)	27,0 (29,00–61,00)	<0,01
AGEs, нг/мл	9563,5 $\pm$ 2574,3	2057,3 $\pm$ 737,4	<0,001
ИЛ6, нг/л	8,33(6,22–8,41)	4,1 (2,31–4,05)	<0,05
ФНО- α , нг/л	31,1 (16,2–31,1)	6,9 (5,9–9,01)	<0,001

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: HbA1c – гликированный Hb; ДН – диабетическая нефропатия; Vps-(peak systolic velocity) – пиковая систолическая скорость кровотока в дуге аорты; CKD-EPI – формула для определения рСКФ; иПТГ – паратгормон; AGEs – advanced glycation end products (конечные продукты гликирования); ИЛ-6 – интерлейкин-6; ФНО- α – фактор некроза опухоли- α . Стандартная описательная статистика – медианы (межквартильный интервал), среднее $\pm$ стандартное отклонение или частоты n (%).

Note. Here and in Tables 2–4: HbA1c – glycated Hb, DN – diabetic nephropathy, Vps-(peak systolic velocity) – peak systolic blood flow velocity in the aortic arch; CKD-EPI – formula for determining eGFR; iPTH – parathyroid hormone; AGEs – advanced glycation end products (glycation end products); IL6-interleukin 6; TNF- α – tumor necrosis factor- α . Standard descriptive statistics – median (interquartile interval), mean $\pm$ standard deviation, or frequencies n (%).

Таблица 2 / Table 2

Параметры костно-минерального метаболизма, AGEs и воспаления в группах больных, выделенных в зависимости от стадии ХБП (n=105)

Parameters of bone-mineral metabolism, AGEs and inflammation in groups of patients identified depending on the stage of CKD (n=105)

Показатели	C1–C2 (n=19)	C3A (n=16)	C3B (n=17)	C4 (n=27)	C5–C5Д (n=26)	p
Фосфор ммоль/л	0,91 (0,72–1,39)	1,29 (1,21–1,42)	1,39 (1,19–1,51)	1,31 (1,19–1,54)	1,52(1,41–1,)	<0,05
Кальций, ммоль/л	2,21 $\pm$ 0,14	2,26 $\pm$ 0,03	2,41 $\pm$ 0,04	2,50 $\pm$ 0,03	2,61 $\pm$ 0,06	0,231
иПТГ, пг/мл	66,0(29,0–68,0)	81,0(8,2–91,3)	92,0 (31,5–139,6)	106,0(41,3–142,5)	223,0 (145,6–703,6)	<0,02
AGEs, нг/мл	2947,6 $\pm$ 864,2	3287,1 $\pm$ 1532,3	6887,3 $\pm$ 2461,2	9867,4 $\pm$ 2989,5	11621,8 $\pm$ 3211,4	<0,01
ИЛ6 нг/л	4,18 (2,87–5,31)	4,91 (3,16–5,27)	6,01 (4,88–7,31)	7,99 (5,41–8,82)	9,93 (7,18–11,05)	<0,05
ФНО- α нг/л	7,11 (6,02–7,94)	9,05 (7,18–12,15)	13,08 (9,11–15,31)	16,92 (13,08–17,96)	32,52 (26,19–29,94)	<0,05

Примечание. Результаты представлены как медианы (межквартильный интервал), среднее $\pm$ стандартное отклонение.

Note. Results are presented as median (interquartile interval), mean $\pm$ standard deviation.

Таблица 3 / Table 3

Зависимость параметров костно-минерального обмена, AGEs, ИЛ-6 и ФНО- α от величин ИММЛЖ у пациентов с ХБП**Dependence of the parameters of bone and mineral metabolism, AGEs, IL-6 and TNF- α on the values of LVMI in patients with CKD**

Показатели	ИММЛЖ (n=105)			
	<160 г/м ² (n=31), абс. (%)	≥160 г/м ² (n=74), абс. (%)	ОШ [95% ДИ]	p
Кальций, ммоль/л				
<2,23	10(32,26)	21 (28,38)	1	0,55
2,23–2,29	13 (41,94)	27 (36,49)	0,69 [0,51–1,39]	
≥2,29	8 (25,80)	26(35,14)	0,88 [0,61–1,92]	
Фосфор, моль/л				
<0,83	10(32,26)	22 (29,73)	1	0,43
0,83–1,31	11 (35,48)	21 (28,38)	0,68 [0,39–1,41]	
≥1,31	10(32,26)	31 (41,89)	0,69 [0,41–1,29]	
иПТГ, пг/мл				
<39	11 (35,48)	15 (20,27)	1	0,05
39–104	9 (29,04)	27 (36,49)	1,22 [1,81–2,54]	
≥104	11 (35,48)	32(43,24)	2,28 1[1,41–5,11]	
AGEs, нг/мл				
<5250	9(29,03)	15(20,27)	1	0,0001
5250–10600	14(45,16)	26(35,14)	2,51 [1,39–5,07]	
>10600	8(25,81)	33(44,59)	5,31 [3,73–11,34]	
AGEs (медиана), нг/мл	3728,4 (2932,6–4834,2)	8537,8 (6734,9–1142,9)	1,45 [1,01–4,06]	0,0002
ИЛ-6, нг/л				
<4,86	9 (29,03)	14(18,92)	1	0,0001
4,86–6,38	12 (38,71)	21 (28,38)	2,71 [1,69–3,92]	
>6,38	10 (32,26)	39(52,70)	3,68 [2,12–7,01]	
ИЛ-6 (медиана), нг/л	4,19 (3,26–5,39)	6,23 (4,01–9,23)	3,41 [2,28–7,36]	0,0002
ФНО-α, нг/л				
<10,37	8(25,80)	16 (21,62)	1	0,0001
10,37–15,28	11 (35,48)	22 (29,73)	2,91 [1,16–4,29]	
>15,28	12(38,71)	36 (48,65)	4,28 [1,19–4,71]	
ФНО- α (медиана), нг/л	9,31 (7,29–12,36)	12,28 (11,26–15,29)	2,23 [1,82–4,23]	0,0001

Примечание. Метод логистического регрессионного анализа с определением ОШ и [95% ДИ].

Note. Logistic regression analysis method with determination of OR and [95% CI]

При оценке величин рСКФ, ИММЛЖ и Vps, AGEs, ИЛ-6 и ФНО- α выявлено, что снижение рСКФ достоверно коррелирует с ростом концентрации AGEs, ИЛ-6 и ФНО- α при их высоких сывороточных уровнях (в объединенных группах 2 и 3-го тертиля – $\rho=-0,40$; $p<0,0002$, $\rho=-0,38$ $p<0,0001$ и $\rho=-0,40$; $p<0,0001$ для AGEs, ИЛ-6 и ФНО- α соответственно). Также выявлена прямая корреляция сывороточных концентраций AGEs, ИЛ-6 и ФНО- α с ростом ИММЛЖ ($\rho=0,42$; $p<0,0001$ для AGEs, $\rho=0,38$; $p=0,0001$ для ИЛ-6 и $\rho=0,44$; $p<0,0001$ для ФНО- α) и увеличением Vps ($\rho=0,40$; $p<0,0002$ для AGEs, $\rho=0,42$; $p=0,0001$ для ИЛ-6 и $\rho=0,40$; $p<0,0001$ для ФНО- α).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное нами исследование позволило установить значительное увеличение сывороточного уровня AGEs и факторов воспаления (ИЛ-6

и ФНО- α), прямо коррелировавшее со снижением функции почек, величиной ИММЛЖ и Vps, а также нарушениями костно-минерального метаболизма, лежащими в основе кальцификации и кардиоваскулярных осложнений на различных стадиях ХБП. При этом установлено, что наиболее высокие концентрации AGEs, ИЛ-6 и ФНО- α были связаны с наиболее выраженными изменениями ИММЛЖ и Vps.

Важным фактором риска сердечно-сосудистой летальности, особенно у больных с СД, является кальцификация сосудов (КС). КС обусловлена эктопическим отложением кальций-фосфатных комплексов в стенке кровеносных сосудов и является частым проявлением атеросклероза, артериальной гипертензии, сахарного диабета и ХБП. КС коррелирует с высвобождением цитокинов, изменением метаболизма липидов, апоптозом и окислительным стрессом [8, 9].

Установлено, что при СД стойкое гипергли-

Таблица 4 / Table 4

Зависимость параметров костно-минерального обмена, AGEs, ИЛ-6 и ФНО- α от величин Vps у пациентов с ХБП**Dependence of parameters of bone and mineral metabolism, AGEs, IL6 and TNF- α on Vps values in patients with CKD**

Показатели	Vps (n=105)			
	Vps <110см/с (n=37), абс.(%)	Vps >110см/сек (n=68), абс.(%)	ОШ [95% ДИ]	p
Са, ммоль/л				
<2,18	10 (27,03)	20(29,41)	1	0,47
2,18–2,24	15(40,54)	21 (30,88)	0,61 [0,39–1,36]	
≥2,24	12 (32,43)	27 (39,71)	0,93 [0,56–3,69]	
Фосфор, моль/л				
<0,88	11 (29,72)	14(20,59)	1	0,04
0,88–1,28	13 (35,14)	22(32,35)	0,72 [0,44–1,41]	
≥1,28	13 (35,14)	32(47,06)	0,71 [0,29–2,19]	
иПТГ, пг/мл				
<38	15(40,54)	14 (20,59)	1	0,05
38–106	10 (27,03)	21 (30,88)	1,22 [0,71–4,26]	
≥106	12(32,43)	33(48,53)	3,06 [2,29–4,38]	
AGEs, нг/мл				
<5250	14(37,84)	15(22,06)	1	0,0001
5250–10600	13(35,13)	19(27,94)	2,91 [1,29–4,61]	
>10600	10(27,03)	34(50,00)	5,22 [3,04–11,26]	
AGEs (медиана), нг/мл	4732,7 (3852,8–5831,8)	8841,3 (6735,9–11654,8)	1,52 [2,99–4,06]	0,0001
ИЛ-6, нг/л				
<4,88	9 (24,32)	15 (22,06)	1	0,0001
4,88–6,31	21(56,76)	21(30,88)	2,98 [1,42–4,22]	
>6,31	7(18,92)	32 (47,06)	3,22 [2,41–7,09]	
ИЛ-6 (медиана), нг/л	3,87 (3,22–4,51)	7,48 (5,11–9,24)	4,31 [3,05–8,24]	0,0001
ФНО-α, нг/л				
<11,19	12 (32,43)	14 (20,59)	1	0,0002
11,19–15,74	17 (45,95)	18 (26,47)	2,69 [1,36–4,39]	
>15,74	8 (21,62)	36 (52,94)	3,01[1,24–5,06]	
ФНО- α (медиана), нг/л	11,29 (7,34–13,06)	14,31 12,29–16,44)	2,31 [1,72–4,12]	0,0002

Примечание. Метод регрессионного анализа с определением ОШ и [95% ДИ].

Note. Regression analysis method with determination of OR and [95% CI]

кемическое состояние приводит к накоплению AGEs, которые, взаимодействуя со своим рецептором RAGE, активируют ряд патологических процессов. Показано, что AGEs способствуют ухудшению функции почек и увеличению сердечно-сосудистого риска и смертности при тПН и у пациентов с трансплантированной почкой. При этом уровни AGEs увеличивались как при СД, так и без него [10]. AGEs представляют собой класс соединений, полученных в результате неферментативной реакции глюкозы и ее метаболитов с белком, липидами и нуклеиновыми кислотами. Поскольку гипергликемия является основным источником синтеза AGEs, самые высокие концентрации AGEs наблюдаются при СД. Почки играют ключевую роль в метаболизме и экскреции AGEs. У здоровых лиц AGEs фильтруются клубочками и поглощаются проксимальными канальцами или

связываясь с RAGE, AGEs активируют внутриклеточные медиаторы профиброза, такие как трансформирующий фактор роста- β (TGF- β). В-третьих, AGEs вызывают задержку усвоения кальция, что увеличивает продолжительность фазы реполяризации сердечного сокращения [13]. При ХБП формирование ГЛЖ увеличивает вероятность развития сердечной недостаточности за счет индукции экспрессии FGF23 [14, 15]. Было показано, что степень диастолической дисфункции миокарда коррелирует с уровнем AGEs у крыс с СД и ожирением, а концентрация кальция снижена в миокарде трансгенных мышей со сверхэкспрессией RAGE [16]. Аналогичные результаты были получены у пациентов с тПН, у которых высокие уровни пентозидина (один из компонентов AGEs) коррелировали с изменениями геометрии сердца. В других исследованиях высокие уровни

непосредственно поступают из крови в перитубулярные капилляры. При ХБП AGEs накапливаются как из-за снижения фильтрации почками, так и в связи с увеличением их продукции из-за несбалансированного окислительного/антиоксидантного метаболизма. Уремическая среда, которая характеризуется повышенным окислительным стрессом и воспалением, поддерживает выработку AGEs [3, 11].

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), лежащая в основе сердечной недостаточности, является одним из основных проявлений сердечно-сосудистых осложнений при ХБП [12]. Предполагается, что AGEs активируют, как минимум, три различных пути, которые могут привести к ГЛЖ. Во-первых, AGEs непосредственно участвуют в перекрестном связывании белков внеклеточного матрикса, что снижает эластичность артерий и, в конечном итоге, может привести к сердечной недостаточности. Во-вторых,

sRAGE предсказывали неблагоприятный прогноз у пациентов с сердечной недостаточностью [17].

У пациентов с ХБП даже при незначительном снижении функции почек увеличивается жесткость артерий, которая отражает степень кальцификации сосудов и рассматривается как независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний [18]. Процесс развития кальцификации сосудов и его последствия являются результатом накопления уремических токсинов, способствующих активации оксидативного стресса с поражением сосудистой стенки и развитием эндотелиальной дисфункции. Вместе с другими уремическими токсинами AGEs вносят свой значительный вклад в развитие уремической васкулопатии. Так, AGEs индуцируют артериальную жесткость за счет снижения экспрессии эндотелиальных синтаз оксида азота, что приводит к дисфункции эндотелия и активации провоспалительного ответа, что в дальнейшем ведет к перекрестному связыванию молекул медиального коллагена и остеогенной дифференцировке КГМС, т.е. ключевым механизмам кальцификации меди сосудов [19]. Что касается кальцификации интимы сосудов, связанной с атеросклерозом и ишемической болезнью сердца, то установлено, что AGEs коррелируют с маркерами кальцификации коронарных артерий как у пациентов с ХБП, так и у пациентов с тПН и высокой частотой атеросклеротического поражения сосудов [20]. В этой связи показано, что окисление липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) может инициировать формирование атеросклеротического поражения или ускорять его развитие. Одним из возможных механизмов, связывающих ХБП и развитие атеросклероза, является модификация ЛПНП под действием AGEs. Воздействие на ЛПНП сывороточных AGEs человека приводит к синтезу соединения AGEs-ЛПНП, которое имитирует классические окисленные ЛПНП [21]. Накопление AGEs в атероме коронарных артерий у пациентов с диабетической тПН также было продемонстрировано с помощью анти-AGEs-специфических антител [22]. Новейшие исследования свидетельствуют о взаимосвязи между AGEs и субклиническим атеросклерозом на ранних стадиях ХБП [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, AGEs, расцениваемые как уремические токсины, участвуют в возникновении и прогрессировании кардиоваскулярных осложнений, связанных с кальцификацией сосудов, прежде всего при СД и ХБП. При этом уремическая среда, наряду со сниженной функцией почек,

играет ключевую роль в образовании и накоплении AGEs. Представляется, что AGEs следует рассматривать как в связи с их патогенетической ролью, так и в качестве биомаркеров заболевания и терапевтических мишеней для предотвращения и замедления прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений при ХБП.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Dube P, DeRiso A, Patel M, Battepati D et al. Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease: Diversity in the Vessel Wall. *Biomedicine* 2021; 9(4):404. doi.org/10.3390/biomedicine9040404
2. Koska J, Gerstein HC, Beisswenger PJ, Reaven PD. Advanced Glycation End Products Predict Loss of Renal Function and High-Risk Chronic Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2022; 45(3): 684–691. https://doi.org/10.2337/dc21-2196
3. Perrone A, Giovino A, Benny J, Martinelli F. Advanced Glycation End Products (AGEs): Biochemistry, Signaling, Analytical Methods, and Epigenetic Effects. *Oxid Med Cell Longev* 2020;2020:3818196. doi:10.1155/2020/3818196
4. Lee J, Yun J-S, Ko S-H. Advanced Glycation End Products and Their Effect on Vascular Complications in Type 2 Diabetes Mellitus. *Nutrients* 2022;14(15):3086. https://doi.org/10.3390/nu14153086
5. Liu Y, Wang WM, Zhang XL et al. AGE/RAGE promotes the calcification of human aortic smooth muscle cells via the Wnt/ β -catenin axis. *Am J Transl Res* 2016;8(11):4644–4656
6. Ndiip A, Wilkinson FL, Jude EB et al. RANKL-OPG and RAGE modulation in vascular calcification and diabetes: novel targets for therapy. *Diabetologia* 2014; 57(11):2251–2260. doi: 10.1007/s00125-014-3348-z
7. Hénaut L, Chillon JM, Kamel S, Massy ZA. Updates on the Mechanisms and the Care of Cardiovascular Calcification in Chronic Kidney Disease. *Semin Nephrol* 2018;38(3):233–250. doi:10.1016/j.semnephrol.2018.02.004
8. Campos-Obando N, Bosman A, Kavousi M et al. Genetic Evidence for a Causal Role of Serum Phosphate in Coronary Artery Calcification: The Rotterdam Study. *J Am Heart Assoc* 2022;11:e023024. doi: 10.1161/JAHA.121.023024
9. Wang XR, Yuan L, Shi R et al. Predictors of coronary artery calcification and its association with cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. *Ren Fail* 2021;43(1):1172–1179. https://doi.org/10.1080/0886022X.2021.1953529
10. Lee J, Yun J-S, Ko S-H. Advanced Glycation End Products and Their Effect on Vascular Complications in Type 2 Diabetes Mellitus. *Nutrients* 2022;14(15):3086. https://doi.org/10.3390/nu14153086
11. Dozio E, Caldiroli L, Molinari P et al. Accelerated AGEing: The Impact of Advanced Glycation End Products on the Prognosis of Chronic Kidney Disease. *Antioxidants* 2023; 12(3):584. https://doi.org/10.3390/antiox12030584
12. Kuzan A. Toxicity of advanced glycation end products. *Biomed Rep* 2021;14(5):1–8. doi:10.3892/br.2021.1422
13. Martin-Carro B, Martín-Virgala J, Fernández-Villabrille S et al. Role of Klotho and AGE/RAGE-Wnt/ β -Catenin Signalling Pathway on the Development of Cardiac and Renal Fibrosis in Diabetes. *Int J Mol Sci* 2023;24(6):5241. https://doi.org/10.3390/ijms24065241
14. Nakano T, Kishimoto H, Tokumoto M. Direct and indirect effects of fibroblast growth factor 23 on the heart. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14:1059179. doi:10.3389/fendo.2023.1059179
15. Дзгоева ФУ, Ремизов ОВ, Голоева ВГ, Икоева ЗР. Обновленные механизмы кальцификации сердечно-сосудистой системы и ее коррекции при хронической болезни почек. *Нефрология* 2020;24(5):18–28. https://doi.org/10.36485/1561-6274-2020-24-5-18-28
16. Dzgoeva FU, Remizov OV, Goloeva VG, Ikoeva ZR. Updated

mechanisms of calcification of cardiovascular system and its correction in chronic kidney disease. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(5):18–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2020-24-5-18-286>

16. Arshi B, Chen J, Ikram MA et al. Advanced Glycation End-Products, Cardiac Function and Heart Failure in the General Population: The Rotterdam Study. *Diabetologia* 2022;66:472–481. <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05821-3>

17. Sabbatinelli J, Castiglione S, Macri F et al. Circulating Levels of AGEs and Soluble RAGE Isoforms Are Associated with All-Cause Mortality and Development of Cardiovascular Complications in Type 2 Diabetes: A Retrospective Cohort Study. *Cardiovasc Diabetol* 2022; 21: 95. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01535-3>

18. Zanolli L, Empana JP, Perier M-C et al. Increased carotid stiffness and remodelling at early stages of chronic kidney disease. *Journal of Hypertension* 2019;37(6):1176–1182. doi: 10.1097/HJH.0000000000002007

19. Townsend RR. Arterial Stiffness in CKD: A Review. *Am J Kidney Dis* 2019;73(2): 240–247. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.04.005

20. de Faria Fonseca L, Araújo AB, da Silva Quadros KR et al. AGEs Accumulation Is Related to Muscle Degeneration and Vascular Calcification in Peritoneal Dialysis Patients. *J Bras Nefrol* 2021;43(2):191–199 <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-0119>

21. Nogami M, Hoshi T, Toukairin Y et al. Immunohistochemistry of advanced glycation end product N^ε-(carboxymethyl)lysine in coronary arteries in relation to cardiac fibrosis and serum N-terminal-pro basic natriuretic peptide in forensic autopsy cases. *BMC Res Notes* 2020;13(1):239. doi:10.1186/s13104-020-05082-6

22. Nakamura Y, Horii Y, Nishino T et al. Immunohistochemical localization of advanced glycosylation end products in coronary atheroma and cardiac tissue in diabetes mellitus. *Am J Pathol* 1993;143(6):1649–1645

23. Xu K, Zhang L, Yu N et al. Effects of advanced glycation end products (AGEs) on the differentiation potential of primary stem cells: a systematic review. *Stem Cell Res Ther* 2023;14(1):74. <https://doi.org/10.1186/s13287-023-03324-5>

Сведения об авторах:

Проф. Дзгоева Фатима Урузмаговна, д-р мед. наук
362040, Россия, Республика Северная Осетия–Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, кафедра внутренних болезней №5. Тел.: 8 918 822 83 45; E-mail: fdzgoeva@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7314-9063

Проф. Ремизов Олег Валерьевич, д-р мед. наук
362040, Россия, Республика Северная Осетия–Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, кафедра лучевой диагностики с лучевой терапией и онкологией. Тел.: (8 867) 530397; E-mail: oleg_remizov@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4175-5365

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.:+79188304719; 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 внутрен-

них болезней №5. Тел.:+79604015003; E-mail: vgoloeva@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-5310-889X

Аспирант Гусалов Азамат Александрович
362040, Россия, Республика Северная Осетия–Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. «Северо-Осетинская государственная медицинская академия», кафедра внутренних болезней №5. Тел.:+79188321920; E-mail: gusalov97@mail.ru, ORCID: 0009-0002-6296-9688

About the authors:

Prof. Fatima U. Dzgoeva MD, PhD, DMedSci.
362040, Russia, Republic of North Ossetia-Alania Vladikavkaz Pushkinskaya 40, «North Ossetian State Medical Academy» Russian Ministry of Health, Department of Internal Medicine №5, professor. Phone: 8 918 822 83 45; E-mail:fdzgoeva@mail.ru ORCID: 0000-0002-7314-9063

Prof. Oleg V. Remizov, MD, PhD, DMedSci.
362040, Russia, Republic of North Ossetia -Alania,Vladikavkaz Pushkinskaya 40, «North Ossetian State Medical Academy» Russian Ministry of Health, Department of Radiology with radiotherapy and oncology, professor. Phone: (8 867) 530397; E-mail: oleg_remizov@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4175-5365

Postgraduate student Zarina R. Ikoeva
362040, Russia, Republic of North Ossetia-Alania Vladikavkaz Pushkinskaya 40, «North Ossetian State Medical Academy» Russian Ministry of Health, Department of Internal Medicine №5. Phone: +79188304719; E-mail: zariikosha@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4183-2335

Postgraduate student Victoria G. Goloeva
362040, Russia, Republic of North Ossetia-Alania Vladikavkaz Pushkinskaya 40, «North Ossetian State Medical Academy» Russian Ministry of Health, Department of Internal Medicine №5, Phone: +79604015003; E-mail: vgoloeva@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-5310-889X

Postgraduate student Azamat A.Gusalov
362040, Russia, Republic of North Ossetia-Alania Vladikavkaz Pushkinskaya 40, «North Ossetian State Medical Academy» Russian Ministry of Health, Department of Internal Medicine №5, Phone:+79188321920; E-mail: gusalov97@mail.ru, ORCID: 0009-0002-6296-9688

Вклад авторов: все авторы сделали одинаковый вклад в подготовку публикации.

Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.

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

Статья поступила в редакцию 26.04.2023;
одобрена после рецензирования 05.07.2023;
принята к публикации 25.07.2023
The article was submitted 26.04.2023;
approved after reviewing 05.07.2023;
accepted for publication 25.07.2023