

© Х.А. Расулова, А.К. Аббасов, 2024
УДК [616.61-036.12 : 612.398.145.3]-06 : 616.132.2-004.6

doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-2-77-84
EDN: PPLHJM

КОНЦЕНТРАЦИЯ Р-СЕЛЕКТИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Хуришидахон Абдубориевна Расулова¹✉, Азиз Кабилович Аббасов²

¹ Термезский филиал Ташкентской медицинской академии, г. Термез, Республика Узбекистан;

² Ташкентский педиатрический медицинский институт, г. Ташкент, Республика Узбекистан

¹ khurshidakhon@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8600-9732>

² aziz382@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5098-3509>

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Дисфункция эндотелия (ДЭ) играет важную роль в развитии и прогрессировании хронической болезни почек (ХБП). Однако в литературе недостаточно сведений об изменении экспрессии адгезивных молекул эндотелия сосудистой стенки у больных с заболеваниями почек. **ЦЕЛЬ:** изучить содержание Р-селектина в крови у больных с ХБП и оценить его влияние на развитие ДЭ и атеросклеротических изменений. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Под наблюдением находились 128 пациентов с ХБП (41% мужчин и 59% женщин), средний возраст $63,5 \pm 1,7$ года. Диагноз ХБП был поставлен в соответствии с рекомендациями KDIGO (2012). Определение содержания Р-селектина проводили в сыворотках крови у больных с ХБП и 18 лиц контрольной группы методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью набора реагентов «Cloud-Clone Corp. P-selectin ELISA» (Китай). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Все пациенты были разделены на 6 групп в зависимости от стадии ХБП. При ХБП С1 - С3а стадии выявлено увеличение концентрации Р-селектина в сыворотке крови. Начиная с С3б стадии ХБП, значения Р-селектина начинают достоверно снижаться, особенно резко при С5д стадии. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Увеличение концентрации Р-селектина в сыворотке крови может служить показанием для углубленного динамического контроля за показателями коагулограммы и липидограммы. Снижение концентрации Р-селектина в сыворотке крови с высокой вероятностью свидетельствует о неблагоприятных изменениях геометрии артериального русла. В связи с этим целесообразно определение скорости пульсовой волны и индекса Агатстона.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, Р-селектин, дисфункция эндотелия, атеросклероз

Для цитирования: Расулова Х.А., Аббасов А.К. Концентрация Р-селектина в сыворотке крови у пациентов с хронической болезнью почек. *Нефрология* 2024;28(2):77-84. doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-2-77-84. EDN: PPLHJM

THE CONCENTRATION OF P-SELECTIN IN THE BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

Khurshidakhon A. Rasulova¹✉, Aziz K. Abbasov²

¹ Termez branch of Tashkent Medical Academy, Termez, Republic of Uzbekistan;

² Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Republic of Uzbekistan

¹ khurshidakhon@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8600-9732>

² aziz382@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5098-3509>

ABSTRACT

BACKGROUND. Endothelial dysfunction (ED) plays an important role in the development and progression of chronic kidney disease (CKD). However, there is insufficient information in the literature on changes in the expression of vascular wall endothelial adhesive molecules in patients with kidney disease. **THE AIM:** to study the content of P-selectin in the blood of patients with CKD and to evaluate its effect on the development of ED and atherosclerotic changes. **PATIENTS AND METHODS.** 128 patients with CKD (41% of men and 59% of women) were monitored, with an average age of 63.5 ± 1.7 years. The diagnosis of CKD was made in accordance with the recommendations of KDIGO (2012). The concentration in serum of P-selectin was determined by solid-phase enzyme immunoassay using a set of reagents "Cloud-Clone Corp. P-selectin ELISA" (China). **RESULTS.** All patients were divided into 6 groups depending on the stage of CKD. In CKD C1 - C3a stage, an increase in the concentration of P-selectin in blood serum was revealed. Starting from the C3b stage of CKD, the values of P-selectin begin to decrease significantly, especially sharply at the C5d stage. **CONCLUSION.** An increase in the concentration of P-selectin in blood serum can serve as an indication for in-depth dynamic monitoring of coagulogram and lipidogram parameters, a decrease in the concentration of P-selectin in blood serum is highly likely to indicate adverse changes in the geometry of the arterial bed. In this regard, it is advisable to determine the pulse wave velocity and the Agatston index.

Keywords: chronic kidney disease, P-selectin, endothelial dysfunction, atherosclerosis

For citation: Rasulova H.A., Abbasov A.K. The concentration of P-selectin in the blood serum of patients with chronic kidney disease. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2024;28(2):77-84. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-2-77-84. EDN: PPLHJM

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время под хронической болезнью почек (ХБП) понимают любое нарушение структуры и/или функции почек продолжительностью более 3 мес [1]. Наличие ХБП с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) ниже 90 мл/мин является независимым фактором, который ассоциирован с дисфункцией эндотелия (ДЭ) и затрагивает целостность эндотелия [2]. Классификационная система ХБП выделяет все более высокий риск сердечно-сосудистых осложнений по мере снижения рСКФ. На сегодняшний день установлено влияние снижения СКФ на развитие атеросклероза [1].

Почки являются сосудистым органом с высоким представительством эндотелия. Сложность трактовки изменений функционального состояния эндотелия при заболеваниях почек связана, в первую очередь, с наличием большого количества вмешивающихся факторов. Поэтому чаще всего ДЭ у больных с ХБП рассматривается как дисбаланс между вазоконстрикторными и релаксирующими факторами, между анти- и прокоагулянтными медиаторами, факторами роста и их ингибиторами [3].

В настоящее время при изучении механизмов прогрессирования ХБП большое влияние уделяется ДЭ как локально в почке, так и в системном русле. При длительном воздействии повреждающих факторов (гипоксия, токсины, иммунные комплексы, медиаторы воспаления, гемодинамическая перегрузка и т.д.) происходят активация и повреждение эндотелиальных клеток, приводящие впоследствии к патологическому ответу даже на обычные стимулы в виде вазоконстрикции, тромбообразования, усиления клеточной пролиферации, гиперкоагуляции с внутрисосудистым отложением фибриногена, нарушением микрогемореологии и выработки биологических активных продуктов [2].

Одним из актуальных направлений современной эндотелиологии является изучение механизмов функциональной гетерогенности эндотелия, которая, как выяснилось, не только генетически детерминирована. На формирование фенотипа эндотелия влияют гемодинамические факторы, а также функции органа и взаимодействие эндотелиоцитов с другими клетками [4].

Ранние этапы развития ДЭ сопровождаются, в первую очередь, повышением адгезивности [4]. Адгезивные молекулы эндотелия сосудистой стенки обеспечивают межклеточные и клеточно-матриксные взаимодействия, задействованы в процессах регуляции проницаемости эндотелиального барьера, адгезии и миграции клеток через эндотелий, ангиогенеза [5], что определяет их

роль как в условиях нормы, так и при патологии.

Селектины относятся к кальцийзависимым трансмембранным гликопротеинам, расположенным на поверхности лейкоцитов, тромбоцитов и эндотелиоцитов. Они обеспечивают селективный хоминг клетки через стенку сосуда и стимулируют воспалительный процесс путем облегчения проникновения лейкоцитов в очаг воспаления [6]. Семейство селективов представлено Е-, Р- и L-селектином. Е-селектин (CD62E) в норме эндотелием не экспрессируется, за исключением микрососудов кожи, но быстро синтезируется под влиянием провоспалительных цитокинов. Р-селектин (CD62P) содержится в α -гранулах тромбоцитов и тельцах Вейбла–Палада эндотелиоцитов и перемещается в процессе активации к их поверхности. L-селектин (CD62L) экспрессируется на гранулоцитах, моноцитах и большинстве лимфоцитов [6].

Селектины опосредуют уникальные для сосудов функции – адгезию лейкоцитов к стенке сосуда с образованием лабильных сцеплений со стенкой, которые позволяют лейкоцитам скользить по направлению потока (роллинг). Повреждение эндотелия, «нестабильной» атеросклеротической бляшки и последующая активация тромбоцитов инициируют тромбообразование в коронарных сосудах и развитие острого коронарного синдрома [7, 8]. Маркером активации тромбоцитов является Р-селектин («Р» от англ. platelet – тромбоцитарный; указывает на первоначальный источник обнаружения этой молекулы адгезии) [6]. В ответ на медиаторы острого воспаления, такие как гистамин или тромбин, Р-селектин быстро переносится на плазматическую мембрану и действует как рецептор, с помощью которого происходит связывание лейкоцитов с активизированными тромбоцитами и эндотелием. Р-селектин-опосредованная адгезия направлена на адгезию клеток с клетками через связывание молекул и, по всей вероятности, очень важна в процессах развития воспаления и гемостаза.

Известно, что стимуляция тромбоцитов проявляется экспрессией провоспалительных маркеров на их мембране, таких как Р-селектин и CD40L. Посредством Р-селектина и его лейкоцитарного лиганда PSGL-1 тромбоциты образуют тромбоцитарно-лейкоцитарные агрегаты. Установлено, что после острого коронарного синдрома число циркулирующих моноцитарно-тромбоцитарных коагратов является более показательным маркером активации кровяных пластинок, чем определение экспрессии растворимого sP-селектина на их поверхности [7].

Однако в доступной литературе недостаточно сведений об изменении экспрессии адгезивных

молекул эндотелия сосудистой стенки у больных с заболеваниями почек. Практически отсутствуют работы, посвященные исследованию роли Р-селектина в формировании и прогрессировании ХБП, что доказывает необходимость проведения настоящего исследования.

Цель исследования: изучить содержание Р-селектина в крови у больных с ХБП и оценить его влияние на развитие ДЭ и атеросклеротических изменений.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 128 пациентов с ХБП (41 % мужчин и 59 % женщин) в среднем возрасте $63,5 \pm 1,7$ года (от 44 до 81 года), проходивших обследование и лечение в терапевтическом, кардиологическом отделениях Городской клинической больницы №5 г. Ташкента и Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре нефрологии и трансплантации почек. Все больные дали письменное информированное согласие на участие в обследовании.

Проведено одномоментное, проспективное, обследование по типу случай–контроль. Критерии включения в обследование: возраст 18 лет и старше, хроническая болезнь почек различной этиологии или снижение СКФ длительностью более 3 мес. Критерии исключения: острый инфаркт или острое нарушение мозгового кровообращения, беременность, аутоиммунные и аллергические заболевания, облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей, онкологические заболевания, отказ больного от участия в исследовании.

Контрольную группу составили 18 условно здоровых добровольцев (38 % мужчин и 62 % женщин), у которых на протяжении 6 мес, предшествовавших исследованию, не было острых респираторных вирусных инфекций, анамнестически отсутствовали признаки заболеваний, которые могли бы привести к стойкому нарушению функционального состояния почек и по результатам визуализирующих методов исследования не выявлялось морфологических поражений почек. Средний возраст участников обследования в контрольной группе составил $61,42 \pm 1,7$ года.

Диагноз ХБП был установлен в соответствии с рекомендациями KDIGO (2012) [1] и по МКБ-10. Диагноз и вариант поражения почек у включенных в обследование больных устанавливали на основании: жалоб, анамнеза, особенностей течения и клинической симптоматики заболевания; стандартного обследования общего анализа крови, который проводили с помощью автоматического гематологического анализатора «Mindray

BC-5310» (Китай) с использованием коммерческого набора реактивов фирмы «DIRUI» (Китай); скорость оседания эритроцитов определяли по унифицированной микрометодике Панченкова; стандартного обследования общего анализа мочи, в том числе, с помощью стандартных тест-полосок фирмы «Combina-13» («HUMAN», Германия); пробы мочи по Нечипоренко; исследования основных биохимических показателей в сыворотке крови (глюкоза, общий белок, мочевины, креатинин, мочевиная кислота, общий холестерин, липидный профиль с расчетом коэффициента атерогенности, глюкоза, ионы калия, натрия, хлора, кальция) на анализаторе «DIRUI CS-T 240» (Китай) с помощью коммерческого набора реактивов фирмы «DIRUI» (Китай); исследование основных показателей коагулограммы (время свертывания крови, протромбиновый индекс, международное нормализованное отношение, протромбиновое время).

Расчет СКФ производили по формуле CKD-EPI 2012. Всем больным проводили измерение АД и выполняли ЭКГ. Ультразвуковое исследование почек с расчетом линейных размеров, а также доплерографическое исследование брахиоцефальных (БЦС) и почечных сосудов с расчетом линейной скорости кровотока и определением наличия атеросклеротической бляшки проводили на аппарате «SonoScope SSI-6000» (Китай).

Все биохимические, гемостазиологические и инструментальные исследования проведены в клиничко-диагностических лабораториях ГКБ №5 и РСНПМЦНиТП Минздрава РУз. Полное клиническое и специальное обследование больных осуществляли в первые дни пребывания в стационаре или в амбулаторных условиях до назначения лечения.

Определение содержания Р-селектина проводили в отобранных и замороженных сыворотках крови у больных с ХБП и лиц контрольной группы методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). Исследование проводили в Межвузовской научно-исследовательской лаборатории Ташкентской медицинской академии под руководством заведующего лабораторией медикогенетических и иммуноферментных исследований канд. биол. наук, ст. научн. сотрудник А.А. Абдувалиева. Для количественного определения концентрации Р-селектина был использован набор реагентов «Cloud-Clone Corp. P-selectin ELISA» (Китай). Минимальная определяемая концентрация Р-селектина составляла 33 пг/мл. Для количественного определения человеческого Р-селектина был использован набор «Человеческий SEA569Hu» (Китай). Оптическую плотность измеряли на фотометре горизонтально-го сканирования при длине волны 450 нм.

Для расчетов использовали формулу: $(B - B_t) / (B_0 - B_t)$,

где B – среднее значение оптической плотности в лунках, содержащих калибровочные или исследуемые пробы;

B₀ – среднее значение оптической плотности в лунках, содержащих калибровочную пробу «0 нмоль/л»;

B_t – среднее значение оптической плотности лунок A1 и A2.

В координатах «logit-log» построили для калибровочных проб график зависимости концентрации Р-селектина (пг/мл) в калибровочных пробах.

Содержание Р-селектина (пг/мл) в пробах определяли по калибровочному графику после получения средних значений в дублирующих лунках по вышеприведенной формуле. Статистический анализ полученных данных проводили с помощью пакета прикладных программ «Microsoft Office Excel-2012». Центральные тенденции при нормальном распределении показателей представляли в виде средних значений (M) и среднеквадратичного отклонения (σ), относительных величин (частота, %). Силу взаимосвязи между показателями определяли по величине коэффициента корреляции (r) Пирсона. Статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялась по t-критерию Стьюдента с вычислением вероятности ошибки (p) при проверке нормальности распределения (по критерию эксцесса) и равенства генеральных дисперсий (F-критерий Фишера). Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$. [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все пациенты, вошедшие в исследование, были разделены на 6 групп в зависимости от стадии ХБП:

- 1-я группа – 18 (14%) пациентов с ХБП С1 стадии;
- 2-я группа – 45 (35%) пациентов с ХБП С2 стадии;

Таблица 1 / Table 1

Содержание Р-селектина в сыворотке крови у больных с различными стадиями ХБП (пг/мл)

Serum P-selectin concentratrion in patients with various stages of CKD (pg/ml)

№	Группы обследованных	Р-селектин (пг/мл)	
		Значения	Предел колебаний
1.	1 группа С1 (n=18)	9600±366,1	7000–12400
2.	2 группа С2 (n=45)	12611,1±2230,6	5800–99000
3.	3 группа С3а (n=15)	9886,6±440,9	7800–12100
4.	4 группа С3б (n=14)	7735,7±704,4 ^{*а**}	1000–10000
5.	5 группа С4 (n=14)	5450±474,9 ^{* а**gb}	3000–9200
6.	6 группа С5 (n=22)	1788,6±372,1 ^{*а**gbc}	400–7800
7.	Контрольная группа (n=18)	8944,44±236,8	7000–12400

Примечание: ^{*} $p < 0,05$ между группами 1–2, 1–3, 1–4, 1–5, 1–6; ^{**} $p < 0,05$ между 2–3, 2–4, 2–5, 2–6 группами; ^а $p < 0,05$ между 3–4, 3–5, 3–6; ^б $p < 0,05$ между 4–5, 4–6; ^с $p < 0,05$ между 5–6; g – достоверность с группой контроля.

3-я группа – 15 (11,8%) пациентов с ХБП С3а стадии;

4-я группа – 14 (11%) пациентов с ХБП С3б стадии.

5-я группа – 14 (11%) больных с ХБП С4 стадии.

6-я группа – 22 (17,2%) больных с ХБП С5д стадии.

Основной причиной развития ХБП послужил хронический пиелонефрит (66,4%).

Содержание Р-селектина в сыворотке крови представлено в табл. 1.

Таким образом, в целом больные с ХБП характеризовались достоверно более высокими сывороточными значениями Р-селектина в трех группах (С1, С2 и С3а). При этом, в случаях тяжелого поражения почек при снижении (ХБП С3б и выше) уровень Р-селектина снижался наиболее значительно. Это может быть связано с нарушением миграции лейкоцитов, снижением чувствительности рецепторов к Р-селектину вследствие интоксикации, ишемии и гипоксии как в самих почках, так и в организме в целом.

В соответствии с поставленной целью, у всех больных с ХБП (n=128) определяли признаки

Таблица 2 / Table 2

Содержание Р-селектина в сыворотке крови у больных с различными стадиями ХБП (n=128) в зависимости от наличия признаков атеросклероза (пг/мл)

The serum concentratrion of P-selectin in patients with various stages of CKD (n=128), depending on the presence of signs of atherosclerosis (pg/ml)

№	Стадии ХБП	A+(n=61)	A–(n=67)	p
1.	1-я группа С1 (n=18)	8300±736,5 (n=8)	10120±451,9 (n=10)	НД
2.	2-я группа С2 (n=45)	15556±5612,8 (n=16)	10986,21±332,4 (n=29)	НД
3.	3-я группа С3а (n=15)	10350±1041,6 (n=10)	8960±572,7 (n=5)	НД
4.	4-я группа С3б (n=14)	7014,2±1094,7 ^{*а} (n=7)	8457,1±292,7 [*] (n=7)	НД
5.	5-я группа С4 (n=14)	5075±820,2 ^{*ab} (n=8)	6040±517,7 ^{*ab} (n=6)	НД
6.	6-я группа С5 (n=22)	1453,5±505,8 ^{*abc} (n=14)	2375±507,1 ^{*abc} (n=8)	НД

Примечание. ^{*} $p < 0,05$ между группами 1–2, 1–3, 1–4, 1–5, 1–6; ^{**} $p < 0,05$ между 2–3, 2–4, 2–5, 2–6 группами; ^а $p < 0,05$ между 3–4, 3–5, 3–6; ^б $p < 0,05$ между 4–5, 4–6; ^с $p < 0,05$ между 5–6 группами. НД – различия статистически незначимы.

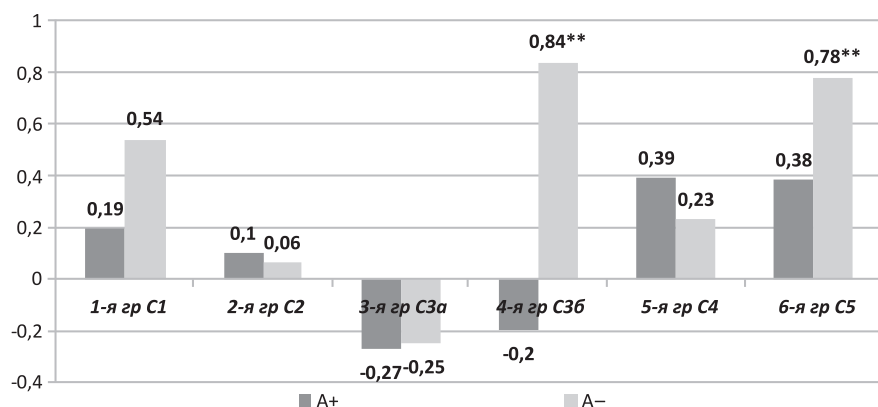


Рисунок 1. Корреляционные взаимосвязи между сывороточной концентрацией Р-селектина и рСКФ в зависимости от наличия признаков атеросклероза.

Figure 1. Correlations between serum concentrations of P-selectin and eGFR depending on the presence of signs of atherosclerosis.

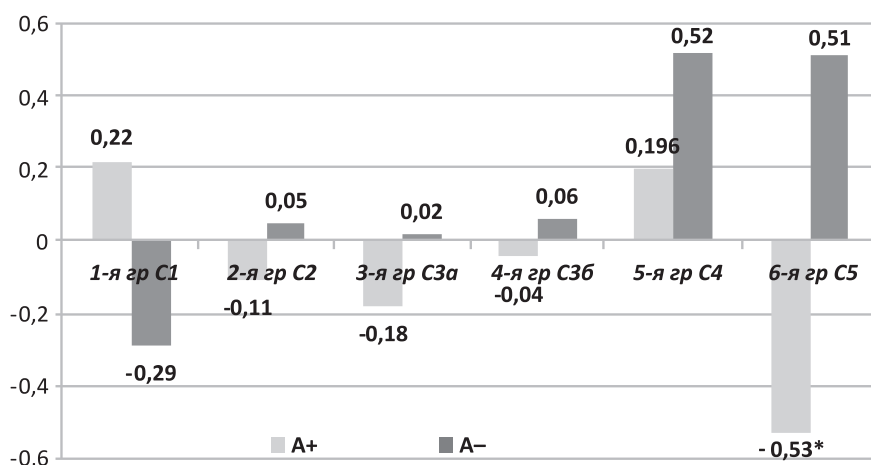


Рисунок 2. Корреляционные взаимосвязи между сывороточной концентрацией Р-селектина и возрастом в зависимости от наличия признаков атеросклероза.

Figure 2. Correlations between serum concentration of P-selectin and age, depending on the presence of signs of atherosclerosis.

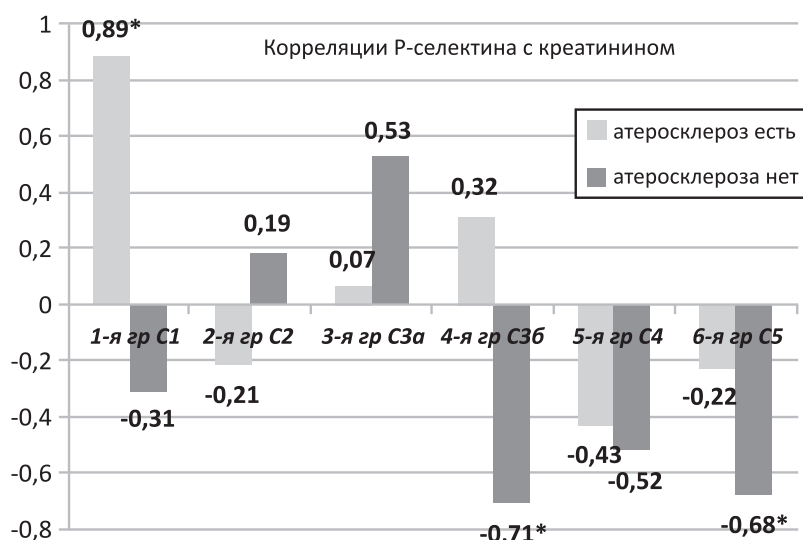


Рисунок 3. Корреляционные взаимосвязи между сывороточной концентрацией Р-селектина и креатинина в зависимости от наличия признаков атеросклероза.

Figure 3. Correlations between serum concentrations of P-selectin and creatinine, depending on the presence of signs of atherosclerosis.

атеросклеротических изменений по клиническим данным, липидному профилю крови и доплерографическим изменениям БЦС и почечных артерий. К признакам атеросклеротического поражения относили нарушения липидного обмена (гиперхолестеринемия, триглицеридемия, повышение ЛПНП, снижение ЛПВП, высокий индекс атерогенности), а также утолщение комплекса «интима-медиа», наличие атеросклеротической бляшки со стенозами в БЦС и/или почечных артериях при доплерографическом исследовании. Наличие хотя бы двух из этих признаков может говорить об атеросклеротических изменениях.

В зависимости от наличия признаков атеросклероза больные с ХБП были разделены на две группы:

1-я группа – 61 (47,6%) больной с ХБП + признаки атеросклероза (A+);

2-я группа – 67 (52,4%) больных с ХБП без признаков атеросклероза (A-).

Нами проведены исследования содержания сывороточного Р-селектина у всех обследованных с учетом наличия (группа A+) или отсутствия (группа A-) признаков атеросклероза сосудов. Содержание сывороточного Р-селектина было повышенным в группе A+ при C1, C2 и C3a стадиях ХБП в сравнении с контрольной группой и группой A-, но эти значения были незначимыми ($p_{1-2,1-3,2-3} < 0,05$) (табл. 2).

По мере снижения рСКФ уровень Р-селектина в 6-й группе C5 снижался. Несмотря на это, различия между

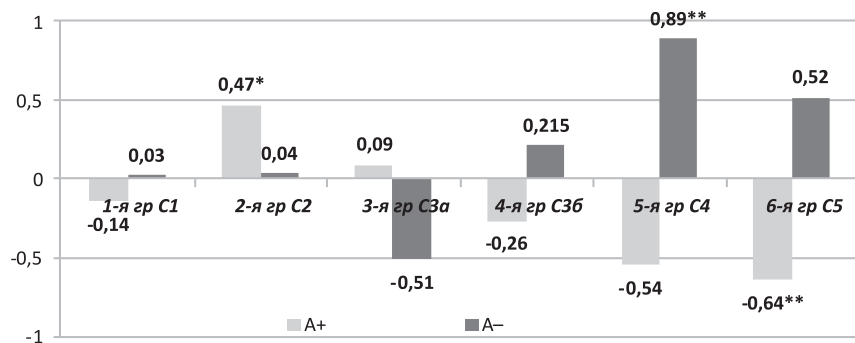


Рисунок 4. Корреляционные взаимосвязи между сыровоточной концентрацией Р-селектина и общего холестерина в зависимости от наличия признаков атеросклероза.

Figure 4. Correlations between serum concentrations of P-selectin and total cholesterol, depending on the presence of signs of atherosclerosis.

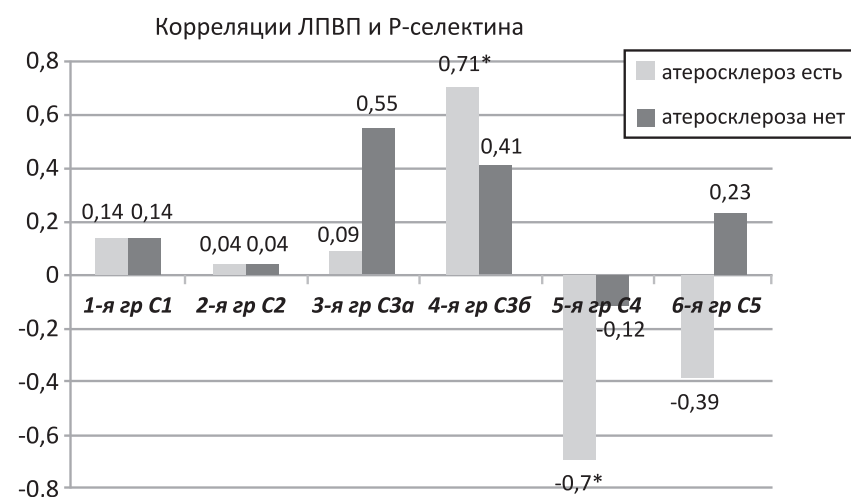


Рисунок 5. Корреляционные взаимосвязи между сыровоточной концентрацией Р-селектина и ЛПВП в зависимости от наличия признаков атеросклероза.

Figure 5. Correlations between serum concentrations of P-selectin and High-density lipoproteins, depending on the presence of signs of atherosclerosis.

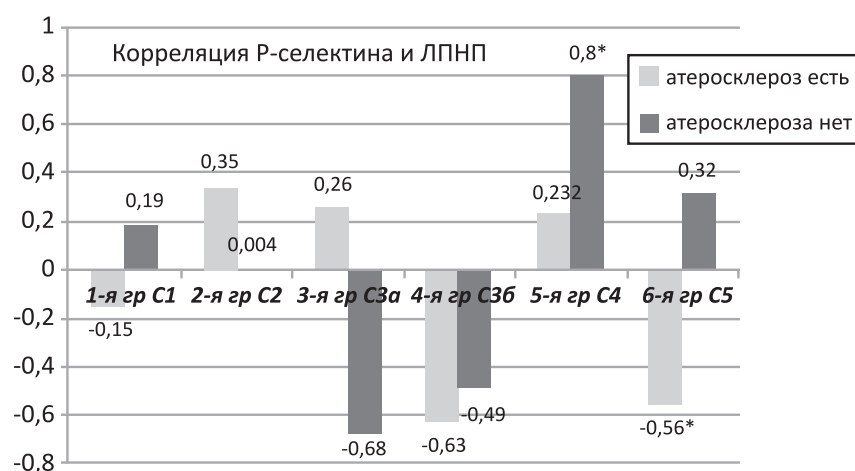


Рисунок 6. Корреляционные взаимосвязи между сыровоточной концентрацией Р-селектина и ЛПНП в зависимости от наличия признаков атеросклероза.

Figure 6. Correlations between serum concentrations of P-selectin and Low-density lipoproteins, depending on the presence of signs of atherosclerosis.

группами были незначимыми, хотя и статистически значимы по сравнению с группой контроля.

В целом у больных с ХБП с признаками атеросклероза сосудов уровень Р-селектина возрастал в 1,22 раза ($7958,12 \pm 1635,27$ пг/мл, $p < 0,05$) по сравнению с больными без атеросклеротических изменений ($6556,39 \pm 445,75$ пг/мл, $p < 0,05$), но оказался ниже контрольных значений в 1,13 раза.

Далее нами проведен корреляционный анализ между показателями Р-селектина и значениями СКФ при различных стадиях ХБП. Наиболее высокие коэффициенты корреляции отмечены в группе пациентов с атеросклерозом и ХБП C4–5 стадий (рисунок 1).

Учитывая увеличение распространенности клинико-лабораторных проявлений атеросклероза у пожилых, проведен корреляционный анализ между сыровоточной концентрацией Р-селектина и возрастом пациентов (рисунок 6). Наиболее высокий коэффициент корреляции отмечен в группе пациентов с атеросклерозом и ХБП C5 стадии (рисунок 2).

На ранних стадиях ХБП уровень Р-селектина находился в прямопропорциональной зависимости с сыровоточной концентрацией креатинина. Очевидно, что, начиная с ХБП C5 стадии, взаимосвязи из позитивных становятся негативными (рисунок 3).

На рисунке 4–7 представлены корреляционные взаимосвязи Р-селектина с показателями липидного обмена.

Независимо от того, какой именно из показателей липидограммы рассматривать, сохраняется та же тенденция. На начальных этапах развития ХБП взаимосвязи прямые, на более продвинутых они инвертируются.

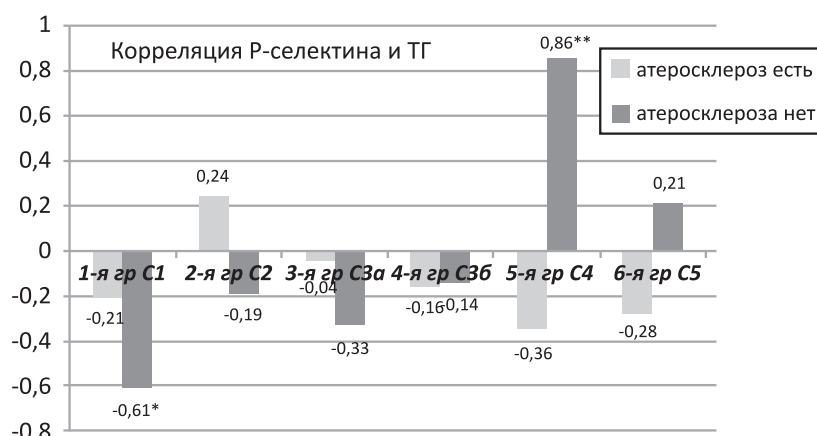


Рисунок 7. Корреляционные взаимосвязи между сывороточной концентрацией Р-селектина и ТГ в зависимости от наличия признаков атеросклероза.

Figure 7. Correlations between serum concentrations of P-selectin and Triglycerides, depending on the presence of signs of atherosclerosis.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что участие Р-селектина в формировании ДЭ следует рассматривать с учетом величины рСКФ. В среднем при ХБП 1С–3А стадии концентрация этой молекулы адгезии повышена в сыворотке крови и это может служить одной из причин развития нарушения баланса продуцируемых эндотелием активных молекул с усилением нескольких процессов [10–12]:

- роллинга и хоминга лейкоцитов;
- лейкоцитарно-тромбоцитарных взаимодействий;
- продукции вазоконстрикторных сигнальных молекул.

Все эти процессы, несомненно, способствуют увеличению вязкости крови и развитию ДЭ. В этих условиях нарушение соотношений фракций липопротеидов, нередко наблюдаемое уже на начальных стадиях ХБП, может инициировать формирование атеросклеротических бляшек.

Снижение продукции Р-селектина при ХБП С4–С5 стадий может быть обусловлено в первую очередь прогрессированием минерально-костных нарушений. В этом отношении важную роль может играть снижение концентрации кальция в сыворотке крови, а также формирование кальцификации артериального русла, что подтверждается как увеличением скорости пульсовой волны [13], так и увеличением индекса Агатстона, рассчитываемым по результатам компьютерной томографии [14]. Подобные изменения объясняют причину инверсии коэффициентов корреляции между сывороточным уровнем Р-селектина, возрастом, рСКФ, показателями липидограммы.

Наши данные позволяют сделать два предварительных вывода. Первый – увеличение концен-

трации Р-селектина в сыворотке крови может служить показанием для углубленного динамического контроля за показателями коагулограммы и липидограммы. Второй – снижение концентрации Р-селектина в сыворотке крови с высокой вероятностью свидетельствует о неблагоприятных изменениях геометрии артериального русла. В связи с этим необходимо определение скорости пульсовой волны и индекса Агатстона.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, роль показателей семейства селектинов в прогнозировании неблагоприятных

исходов многих заболеваний, в том числе почек, до конца не установлена. Нарушения межклеточных взаимодействий, будучи вовлеченными в прогрессирование ХБП, могут оказывать влияние на прогноз заболевания. Одним из наименее изученных вопросов проблемы является определение роли селектинов как предикторов появления признаков ДЭ и атеросклероза, а также неблагоприятных событий заболевания. Выделение маркеров, прогнозирующих развитие неблагоприятного исхода, будет способствовать своевременному проведению профилактических и реабилитационных мероприятий.

Результаты изучения проблемы межклеточных взаимодействий при заболеваниях почек свидетельствуют, что, несмотря на то, что за последние годы накоплен обширный материал, на вопросы «Являются ли нарушения баланса селектинов при патологии почек ключевыми элементами патогенеза и прогноза?», «Могут ли они быть ранними маркерами ДЭ и атеросклеротических изменений?» нет четкого ответа. Противоречивые мнения, существующие в отношении значимости отклонений многих молекул адгезии, являются основанием для рассмотрения новой клинической парадигмы расстройств межклеточных взаимодействий при ХБП.

Вполне очевидно, что модель диагностического процесса у больного с ХБП должна включать не только клинико-лабораторно-инструментальные критерии, но и оценку состояния селектинов, что позволит улучшить качество стратификации пациентов по стадиям заболевания, клиническим формам, степени тяжести, а значит, и риска развития осложнений.

Изучение различных составляющих ЭД, иммунного гомеостаза и установление их взаимосвязи с клиническими особенностями, прогнозом и

результатами нефропротективной терапии будут способствовать пониманию клинического полиморфизма ХБП, что обогатит клиническую практику новыми дифференциально-диагностическими критериями, облегчит своевременную оценку влияния отклонений межклеточного баланса на течение и прогноз заболевания.

Таким образом, активация медиаторов межклеточных взаимодействий в сочетании с изменением функции эндотелия и тромбоцитов под влиянием триггеров воспаления составляет основу развития ЭД как обязательного этапа кардиоренальных взаимоотношений.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Levin A, Stenens P, Coresh J et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International* 2013; Supplements 3(1):1–150. doi: 10.1038/kisup.2012.73
2. Roumeliotis S, Mallamaci F, Zoccali C. Endothelial Dysfunction in Chronic Kidney Disease, from Biology to Clinical Outcomes: A 2020 Update. *J Clin Med* 2020 Jul 23;9(8):2359. doi: 10.3390/jcm9082359
3. Grand'Maison A, Charest AF, Geerts WH. Anticoagulant use in patients with chronic renal impairment. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005;5(5):291–305. doi: 10.2165/00129784-200505050-00002
4. Ray A, Maharana KCh, Meenakshi S, Singh S. Endothelial dysfunction and its relation in different disorders: Recent update. *Health Sciences Review* 2023;7:100084. <https://doi.org/10.1016/j.hsr.2023.100084>
5. Иванов АН, Норкин ИА, Пучиньян ДМ и др. Адгезивные молекулы эндотелия сосудистой стенки. *Успехи физиологических наук* 2014;45(4):34–49
- Ivanov AN, Norkin IA, Puchinyan DM et al. Endothelial cell adhesion molecules. *Uspehi fiziologicheskikh nauk (Advances in physiological sciences)* 2014;45(4):34–49. (In Russ.)
6. Glowinska B, Urban M, Peczynska J, Florys B. Soluble adhesion molecules (sICAM-1, sVCAM-1) and selectins (sE selectin, sP selectin, sL selectin) levels in children and adolescents with obesity, hypertension, and diabetes. *Metabolism* 2005;54(8):1020–1026. doi: 10.1016/j.metabol.2005.03.004
7. Белокопытова ИС, Москалец ОВ, Палеев ФН, Зотова ОВ. Диагностическое значение молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM-1 при ишемической болезни сердца. *Атеросклероз и дислипидемии* 2013;4(12):62–65
- Belokopytova IS, Moskaletz OV, Paleev FN, Zotova OV. The diagnostic value of adhesive molecules sICAM-1 and sVCAM-1 in ischemic heart disease. *Atherosclerosis i Dislipidemii, The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias, JAD* 2013;4(12):62–65. (In Russ.)
8. Романюк СВ. Лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия и уровень sP-Селектина у больных с инфарктом миокарда. *Символ науки* 2017;2(1):174–177
- Romanyuk SV. Lymphocyte-platelet adhesion and sP-Selectin level in patients with myocardial infarction. *Symbol of science* 2017;2(1):174–177. (In Russ.)
9. Петри А, Сэбин К. Наглядная медицинская статистика. Медицина, М., 2015; 216
- Petrie A, Caroline S. Medical Statistics at a Glance. Medicina, M., 2015; 216. (In Russ.)
10. Павлов ОВ, Чепанов СВ, Селютин АВ, Сельков СА. Тромбоцитарно-лейкоцитарные взаимодействия: иммунорегляторная роль и патофизиологическое значение. *Медицинская иммунология* 2022;24(5):871–888. doi: 10.15789/1563-0625-PLI-2511
- Pavlov OV, Chepanov SV, Selutin AV, Selkov SA. Platelet-leukocyte interactions: immunoregulatory role and pathophysiological

relevance. *Medical Immunology (Russia)* 2022; 24(5):871–888. doi: 10.15789/1563-0625-PLI-2511

11. Sarakpi T, Mesic A, Speer T. Leukocyte-endothelial interaction in CKD. *Clin Kidney J* 2023 Jun 8;16(11):1845–1860. doi: 10.1093/cjk/sfad135

12. Düsing P, Zietzer A, Goody PR et al. Vascular pathologies in chronic kidney disease: pathophysiological mechanisms and novel therapeutic approaches. *J Mol Med (Berl)* 2021 Mar;99(3):335–348. doi: 10.1007/s00109-021-02037-7

13. Lioufas N, Hawley CM, Cameron JD et al. Chronic Kidney Disease and Pulse Wave Velocity: A Narrative Review. *Int J Hypertens* 2019 Feb 17;2019:9189362. doi: 10.1155/2019/9189362

14. Соснина ВС, Симонова ЖГ. Особенности коронарной кальцификации у пациентов, получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом. *Южно-Российский журнал терапевтической практики* 2023;4(2):87–94. <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2023-4-2-87-94>

Sosnina VS, Simonova ZhG. Features of coronary calcification in patients receiving renal replacement therapy with program hemodialysis. *South Russian Journal of Therapeutic Practice* 2023;4(2):87–94. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2023-4-2-87-94>

Сведения об авторах:

Расулова Хуршидахон Абдубориевна
132000, Республика Узбекистан г.Термез, ул. И.Каримова 64. Термезский филиал Ташкентской медицинской академии, заместитель директора по науке и инновациям. Тел.: +998 76 223 47 20; E-mail: khurshidakhon@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8600-9732>

Ассистент Аббасов Азиз Кабилович
100140, Республика Узбекистан, г. Ташкент, ул. Богишамол, д. 223. Ташкентский педиатрический медицинский институт, кафедра внутренних болезней, нефрологии и гемодиализа, Тел.: +998 71 262 33 20; E-mail: aziz382@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5098-3509>

About the authors:

Khurshidakhon Abduborievna Rasulova
7865+CCH, 64 I.Karimov St., 132000, Republic of Uzbekistan, Termez, Termez branch of Tashkent Medical Academy, Deputy Director for Science and Innovation. Phone; +998 71 262 33 20; E-mail: khurshidakhon@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8600-9732>

Assistant Aziz Kabilovich Abbasov
223 Bogishamol str., Tashkent, Republic of Uzbekistan, 100140, Tashkent Pediatric Medical Institute, Department of Internal Medicine, Nephrology and Hemodialysis, Phone: +998 71 262 33 20; E-mail: aziz382@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5098-3509>

Вклад авторов: Расулова Х.А. – научное руководство; концепция исследования; развитие методологии; написание статьи; итоговые выводы; Аббасов А.К. – участие в разработке и реализации исследований; участие в написании и доработке статьи; итоговые выводы.

Contribution of the authors: Rasulova Kh.A. – scientific management; research concept; methodology development; writing the draft; final conclusions; Abbasov A.K. – participation in development and implementation of studies; participation in writing and follow-on revision of the text; final conclusions.

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

Статья поступила в редакцию 26.10.2023;
одобрена после рецензирования 19.01.2024;
принята к публикации 27.05.2024
The article was submitted 26.10.2023;
approved after reviewing 19.01.2024;
accepted for publication 27.05.2024