

Выявление потенциальных биомаркеров дисфункции почек при артериальной гипертензии у лиц 25–45 лет

Н.А. Ковалькова, А.Д. Худякова, Е.В. Каштанова, Я.В. Полонская, Л.В. Шербакова, Ю.И. Рагино

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН», Новосибирск, Россия

Резюме

Цель. Оценить значимость симметричного диметиларгинина (СДМА), уромодулина, ретинолсвязывающего белка 4 (РСБ-4), трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1) в качестве потенциальных биомаркеров дисфункции почек у лиц 25–45 лет с артериальной гипертензией (АГ).

Материалы и методы. В исследование включены 147 человек. АГ регистрировали при артериальном давлении (АД) $\geq 140/90$ мм рт. ст., дисфункцию почек – при скорости клубочковой фильтрации (СКФ)_{СКД-ЕП} < 90 мл/мин/1,73 см². Сформированы 4 группы: 1-я – лица с АГ и СКФ < 90 мл/мин/1,73 см²; 2-я – с АГ и СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 см²; 3-я – с АД $< 140/90$ мм рт. ст. и СКФ < 90 мл/мин/1,73 см²; 4-я – с АД $< 140/90$ мм рт. ст. и СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 см². Группы сопоставимы по полу, возрасту, числу респондентов. У всех лиц в сыворотке крови исследованы уровни креатинина, СДМА, уромодулина, РСБ-4, TGF- $\beta 1$, ИАП-1.

Результаты. Максимальные значения СДМА определялись в 1 и 3-й группах (1,30 и 1,36 мкмоль/л). В 1-й группе выявлена ассоциация между СДМА и СКФ ($r = -0,324$; $p = 0,048$). В этой же группе зарегистрированы минимальные значения уромодулина, в 4-й – максимальные (164,86 и 188,90 нг/мл; $p = 0,921$). Уровень РСБ-4 оказался наибольшим в 1-й группе, наименьшим – в 4-й (88,64 и 80,05 мкг/мл; $p = 0,011$). Выявлена ассоциация РСБ-4 с СДМА в 3-й группе ($r = 0,400$; $p = 0,017$), 4-й группе ($r = 0,403$; $p = 0,018$). Уровень TGF- $\beta 1$ оказался в 1,5 раза выше в 1-й группе, чем в 3-й (23,16 и 15,99 мкг/мл; $p = 0,026$), связь TGF- $\beta 1$ со СКФ в 1-й группе имела обратную направленность ($r = -0,452$; $p = 0,005$). Изучение аналогичных показателей ИАП-1 не обнаружило его взаимосвязей с дисфункцией почек при АГ.

Заключение. Результаты выполненного исследования позволяют рассматривать СДМА, РСБ-4, TGF- $\beta 1$ в качестве потенциальных биомаркеров дисфункции почек при АГ у лиц 25–45 лет.

Ключевые слова: функция почек, артериальная гипертензия, биомаркеры.

Для цитирования: Ковалькова Н.А., Худякова А.Д., Каштанова Е.В. и др. Выявление потенциальных биомаркеров дисфункции почек при артериальной гипертензии у лиц 25–45 лет. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (12): 19–24. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200436

Detection of kidney dysfunction potential biomarkers with hypertension in the persons of 25–45 years

N.A. Kovalkova, A.D. Khudyakova, E.V. Kashtanova, Ya.V. Polonskaya, L.V. Shcherbakova, Yu.I. Ragino

Research Institute of Internal and Preventive Medicine – branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

Aim. To assess the significance of symmetrical dimethylarginine (SDMA), uromodulin, retinol-binding protein 4 (RSB-4), transforming growth factor $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) as kidney dysfunction potential biomarkers persons with hypertension in persons 25–45 years old.

Materials and methods. The study included 147 people. Hypertension was recorded with blood pressure (BP) $\geq 140/90$ mm Hg, renal dysfunction – with GFR_{СКД-ЕП} < 90 ml/min/1.73 cm². Four groups were formed: 1 – individuals with hypertension and GFR < 90 ml/min/1.73 cm²; 2 – with hypertension and GFR ≥ 90 ml/min/1.73 cm²; 3 – with BP $< 140/90$ mm Hg and GFR < 90 ml/min/1.73 cm²; 4 – with BP $< 140/90$ mm Hg and GFR ≥ 90 ml/min/1.73 cm². The groups were comparable by gender, age, and number of respondents. Creatinine, SDMA, uromodulin, RSB-4, TGF- $\beta 1$, PAI-1 levels were examined in all individuals in the serum.

Results. The maximum values of SDMA were determined in the 1st and 3rd groups (1.30 and 1.36 $\mu\text{mol/l}$). In the 1st group, an association was found between SDMA and GFR ($r = -0.324$; $p = 0.048$). In the 1st group, the minimum values of uromodulin were recorded, in the 4th group – the maximum values (164.86 and 188.90 ng/ml; at the same time $p = 0.921$). The level of RSB-4 was the highest in the 1st group, the lowest – in the 4th group (88.64 and 80.05 $\mu\text{g/ml}$; $p = 0.011$). The association of RSB-4 with SDMA in the 3rd group ($r = 0.400$; $p = 0.017$), the 4th group ($r = 0.403$; $p = 0.018$) was detected. The level of TGF- $\beta 1$ was 1.5 times higher in the 1st group than in the 3rd (23.16 and 15.99 $\mu\text{g/ml}$; $p = 0.026$), the association of TGF- $\beta 1$ with GFR in the 1st group had the opposite direction ($r = -0.452$; $p = 0.005$). The study of similar indicators of PAI-1 did not reveal its relationship with renal dysfunction in hypertension.

Conclusion. The results of the study made it possible to consider SDMA, RSB-4, TGF- $\beta 1$ as potential biomarkers of renal dysfunction in hypertension in persons 25–45 years old.

Keywords: kidney function, hypertension, biomarkers.

For citation: Kovalkova N.A., Khudyakova A.D., Kashtanova E.V., et al. Detection of kidney dysfunction potential biomarkers with hypertension in the persons of 25–45 years. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (12): 19–24. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200436

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АО – абдоминальное ожирение
ИАП-1 – ингибитор активатора плазминогена-1
ИМТ – индекс массы тела
ОТ – окружность талии

РСБ-4 – ретинолсвязывающий белок 4
СД – сахарный диабет
СДМА – симметричный диметиларгинин
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ХБП – хроническая болезнь почек
TGF- $\beta 1$ – трансформирующий фактор роста $\beta 1$

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) на сегодняшний день остается самым распространенным заболеванием сердечно-сосудистой системы, являясь ведущим фактором риска развития ишемической болезни сердца, инсульта, сердечной недостаточности, поражения почек [1].

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что именно сердечно-сосудистые факторы риска ключевые с точки зрения формирования предрасположенности к стойкому ухудшению функции почек. Доказано, что АГ любой степени может приводить к развитию почечной недостаточности. Во многих исследованиях показана связь между тяжестью, длительностью АГ и частотой развития хронической болезни почек (ХБП). При этом повышение систолического артериального давления (АД) на 10 мм рт. ст. ассоциировалось с увеличением риска развития ХБП на 6% [2].

К одним из основных маркеров повреждения почек относят снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), микроальбуминурию. Однако в основном они отражают поражение гломерулярного аппарата, что происходит на более поздних стадиях повреждения почки [3]. Особое значение приобретает поиск биомаркеров почечного повреждения, способных выявлять начальные изменения почечной ткани. Изложенное позволяет считать актуальным выявление потенциальных биомаркеров дисфункции почек при АГ у лиц трудоспособного возраста.

Цель исследования – оценить значимость симметричного диметиларгинина (СДМА), ретинолсвязывающего белка 4 (РСБ-4), ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1), трансформирующего фактора роста β 1 (TGF- β 1), уромодулина в качестве потенциальных биомаркеров дисфункции почек при АГ у лиц 25–45 лет.

Материалы и методы

Исследование проведено по государственному заданию в рамках бюджетной темы №0324-2018-0001, №0259-2019-0006, одобрено этическим комитетом. В исследование включены 147 человек, сформированы 4 группы: 1-я – лица с АГ и СКФ < 90 мл/мин/1,73 см²; 2-я – с АГ и СКФ \geq 90 мл/мин/1,73 см²; 3-я – с АД < 140/90 мм рт. ст. и СКФ < 90 мл/мин/1,73 см²; 4-я – с АД < 140/90 мм рт. ст. и СКФ \geq 90 мл/мин/1,73 см². Группы сопоставимы по полу, возрасту (табл. 1). От всех лиц получено информированное согласие на обследование и обработку персональных данных.

Всем пациентам проводилась антропометрия: рост, масса тела, окружность талии (ОТ). Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2.$$

Сведения об авторах:

Худякова Елена Дмитриевна – аспирант лаб. клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний. ORCID: 0000-0001-5397-0498

Капитанова Елена Владимировна – д.б.н., ст. науч. сотр. лаб. клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний. ORCID: 0000-0003-2268-4186

Полонская Яна Владимировна – д.б.н., ст. науч. сотр. лаб. клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний. ORCID: 0000-0002-3538-0280

Шербакова Лилия Валерьевна – ст. науч. сотр. лаб. клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний. ORCID: 0000-0001-9270-9188

Разио Юлия Игоревна – чл.-кор. РАН, д.м.н., врио руководителя. ORCID: 0000-0002-4936-8362

Ожирение регистрировали при ИМТ \geq 30 кг/м², абдоминальное ожирение (АО) – при ОТ \geq 94 см у мужчин и при ОТ \geq 80 см у женщин. Наличие сахарного диабета (СД) определяли согласно клинико-анамнестическим данным.

У всех пациентов однократно забирали кровь из локтевой вены утром натощак через 12 ч после приема пищи. Глюкозу сыворотки крови, креатинина крови и мочевой кислоты измеряли энзиматическими методами с использованием стандартных реактивов Termofisher (Финляндия) на биохимическом анализаторе Konelab 30i (Финляндия). Пересчет глюкозы сыворотки крови в глюкозу плазмы крови осуществлялся по формуле:

$$\text{глюкоза плазмы (ммоль/л)} = -0,137 + 1,047 \times \text{глюкоза сыворотки (ммоль/л)}.$$

Расчет СКФ согласно национальным рекомендациям KDIGO 2012 г. производился по формуле СКД-EPI, в которой учитываются раса, пол, возраст, креатинин сыворотки. Снижение СКФ регистрировалось при СКФ < 90 мл/мин/1,73 см², нормальная СКФ – при СКФ \geq 90 мл/мин/1,73 см². АГ регистрировали при АД \geq 140/90 мм рт. ст. (Российское медицинское общество по артериальной гипертензии, 2013), нормальное АД – при АД < 140/90 мм рт. ст. Микроальбуминурия у обследуемых не определялась. У всех лиц в сыворотке крови исследованы уровни СДМА, уромодулина, РСБ-4, TGF- β , ИАП-1 с использованием стандартных тест-систем ELISAs на анализаторе Multiscan EX (Финляндия).

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с использованием пакета программ SPSS (версия 11.0). Полученные данные в таблицах и тексте представлены как абсолютные и относительные величины – n (%), а также как ($M \pm m$), где M – среднее арифметическое значение, m – стандартная ошибка среднего, SD – стандартное отклонение; Me [25; 75], где Me – медиана, 25 и 75 – 1 и 3-й квартили. Использовались методы сравнения выборок (U-критерий Манна–Уитни при сравнении Медиан, t-критерий Стьюдента при сравнении средних значений). При сравнении выборок с условно нормальными и повышенными значениями использовали критерий χ^2 . Оценка ассоциаций признаков оценивалась с помощью корреляционного анализа (Стьюдента). За критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали $p < 0,05$.

Результаты

В качестве потенциальных биомаркеров дисфункции почек при АГ в нашем исследовании приняты СДМА, РСБ-4, ИАП-1, TGF- β 1, уромодулин. В каждой из четырех сформированных (на основании наличия АГ и снижения СКФ) групп изучены средние значения исследуемых потенциальных биомаркеров, СКФ, АД, ИМТ, ОТ, глюкозы плазмы крови, мочевой кислоты, число лиц с ожирением, в том числе с АО, СД (см. табл. 1).

Как видно из табл. 1, максимальные значения СДМА определялись в 1 и 3-й группах (группы со снижением СКФ). Минимальные значения уромодулина зарегистрированы в 1-й группе, максимальные – в 4-й. При этом уровень РСБ-4

Контактная информация:

Ковалькова Наталья Алексеевна – к.м.н., ст. науч. сотр. лаб. клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний. Тел.: +7(383)373-10-74; +7(913)722-19-85; e-mail: terap2000@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5368-1899

Таблица 1. Характеристики обследованных по группам

	1-я группа, АГ и СКФ<90	2-я группа, АГ и СКФ≥90	3-я группа, АД<140/90 и СКФ<90	4-я группа, АД<140/90 и СКФ≥90	P_{1-2}	P_{1-3}	P_{1-4}
<i>Число (n), средний возраст (M±SD) обследованных</i>							
Мужчины	18	19	17	16	0,817	0,817	0,720
Возраст, лет	42,09±3,49	40,31±3,68	39,68±3,59	40,07±4,17	0,140	0,053	0,125
Женщины	19	18	20	18	0,817	0,817	0,904
Возраст, лет	41,25±3,93	42,37±2,46	42,28±3,30	41,76±2,59	0,303	0,381	0,620
Оба пола	37	37	37	36	–	–	–
Возраст, лет	41,66±3,70	41,31±3,27	41,09±3,63	40,93±3,52	0,672	0,506	0,125
<i>Средние значения (Me [25;75]) изучаемых биомаркеров, СКФ, АД, ИМТ, ОТ, глюкозы плазмы крови</i>							
СДМА, мкмоль/л	1,30 [1,08; 2,01]	1,19 [0,93; 1,45]	1,36 [0,84; 1,80]	1,24 [1,00; 1,90]	0,141	0,375	0,463
Уромодулин, нг/мл	164,86 [130,32; 230,76]	175,19 [112,66; 216,57]	175,44 [150,32; 203,01]	188,90 [94,08; 315,87]	0,693	0,513	0,921
РСБ-4, мкг/мл	88,64* [80,95; 107,05]	87,07 [80,59; 94,36]	85,17 [77,02; 90,53]	80,05 [72,02; 88,96]	0,321	0,039	0,011
ИАП-1, нг/мл	162,99 [136,25; 180,61]	163,09 [132,03; 179,77]	150,71 [131,36; 175,62]	162,04 [133,11; 186,57]	0,774	0,285	0,902
TGF-β1, мкг/мл	23,16** [13,65; 40,14]	16,98 [9,02; 36,24]	15,99 [8,33; 25,64]	21,43 [12,42; 39,16]	0,328	0,026	0,851
СКФ, мл/мин/1,73 см ³	82,70 [77,47; 88,12]	101,47 [93,48; 107,91]	84,07 [77,45; 88,51]	105,75 [98,58; 108,89]	<0,0001	0,608	<0,0001
Систолическое АД, мм рт. ст.	139,00 [130,25; 146,75]	141,50 [133,75; 148,00]	118,00 [112,50; 12,25]	119,50 [112,63; 126,50]	0,405	<0,0001	<0,0001
Диастолическое АД, мм рт. ст.	93,50 [90,50; 100,00]	95,00 [91,25; 101,00]	79,00 [73,25; 83,75]	77,75 [69,38; 82,88]	0,442	<0,0001	<0,0001
ИМТ, кг/м ²	28,86 [25,81; 31,95]	28,04 [23,80; 32,29]	25,16 [23,22; 28,79]	25,91 [23,07; 29,55]	0,713	0,008	0,040
ОТ, см	93,00 [87,00; 102,80]	92,80 [83,00; 103,00]	85,20 [78,90; 93,00]	88,00 [79,13; 98,90]	0,774	0,002	0,053
Глюкоза, ммоль/л	6,04 [5,51; 6,67]	6,15 [5,73; 6,46]	5,62 [5,29; 6,04]	5,52 [5,19; 6,15]	0,475	0,005	0,018
Мочевая кислота, мкмоль/л	382,00 [333,00; 456,50]	368,50 [307,00; 423,50]	341,00 [266,00; 405,50]	348,50 [281,25; 389,50]	0,390	0,054	0,040
<i>Число лиц (n) с ожирением, АО, СД</i>							
Ожирение	14	13	6	8	0,900	0,040	0,150
АО	26	22	16	19	0,333	0,022	0,129
СД	3	3	0	1	1,000	0,081	0,320

Примечание. p – достоверность различий (средних значений/количества) соответствующего параметра между группами, глюкоза – глюкоза плазмы крови натощак, n – абсолютное число наблюдений, *достоверно более высокие средние значения РСБ-4 среди лиц из 1-й группы (лица с АГ и сниженной СКФ) по отношению к аналогичному показателю среди лиц из 3 и 4-й групп; **достоверно более высокие средние значения TGF-β1 среди лиц из 1-й группы (лица с АГ и сниженной СКФ) по отношению к аналогичному показателю среди лиц из 3-й группы.

оказался достоверно выше в 1-й группе по отношению к 3 и 4-й группам. Значения ИАП-1 и TGF-β1 оказались близкими в 1 и 4-й группах, при этом достигнута достоверность различий между средними значениями TGF-β1 1 и 3-й групп (значения TGF-β1 оказались выше в 1,5 раза в 1-й группе, чем в 3-й). Значения ИМТ, ОТ, глюкозы плазмы крови,

мочевой кислоты и число лиц с ожирением, в том числе с АО, СД, оказались наибольшими в 1 и 2-й группах (группы с наличием АГ).

Далее изучены корреляционные связи СДМА, РСБ-4, ИАП-1, TGF-β1, уромодулина со СКФ в каждой из выделенных групп (табл. 2).

Таблица 2. Корреляционные связи изучаемых биомаркеров со СКФ (мл/мин/1,73 см²) по группам

Маркеры	1-я группа, АГ и СКФ<90	2-я группа, АГ и СКФ≥90	3-я группа, АД<140/90 и СКФ<90	4-я группа, АД<140/90 и СКФ≥90
СДМА, мкмоль/л	$r=-0,324$ $p=0,048$	$r=0,084$ $p=0,621$	$r=0,043$ $p=0,800$	$r=-0,171$ $p=0,318$
Уромодулин, нг/мл	$r=-0,022$ $p=0,898$	$r=-0,099$ $p=0,560$	$r=-0,003$ $p=0,985$	$r=-0,061$ $p=0,725$
РСБ-4, мкг/мл	$r=-0,015$ $p=0,929$	$r=0,071$ $p=0,677$	$r=0,107$ $p=0,541$	$r=-0,052$ $p=0,770$
ИАП-1, нг/мл	$r=0,270$ $p=0,112$	$r=-0,234$ $p=0,164$	$r=-0,81$ $p=0,645$	$r=-0,264$ $p=0,132$
TGF-β1, нг/мл	$r=-0,452$ $p=0,005$	$r=-0,211$ $p=0,211$	$r=0,043$ $p=0,801$	$r=-0,514$ $p=0,001$

Примечание. p – достоверность различий.

Из табл. 2 следует, что в 1-й группе определялась достоверная корреляционная связь СДМА и СКФ. Зарегистрирована отрицательная корреляционная связь TGF-β1 с СКФ в 1 и 4-й группах.

Помимо этого выявлена достоверная корреляционная связь между РСБ-4 и СДМА в 3-й ($r=0,400$; $p=0,017$) и 4-й группе ($r=0,403$; $p=0,018$), в 1-й группе определялась тенденция ($r=0,289$; $p=0,088$).

Обсуждение результатов

Число пациентов, страдающих АГ и нуждающихся в экстракорпоральных методах заместительной почечной терапии, увеличивается с каждым годом. Так, в США и странах Западной Европы АГ занимает 2-е место среди причин терминальной почечной недостаточности после СД [4]. Даже среди молодых лиц АГ (потенциальный фактор риска дисфункции почек) является широко распространенной патологией [5].

СКФ – один из способов оценки выделительной функции почки и считается во всем мире наиболее точным расчетным показателем почечной функции. Критерием снижения функции почек является уровень СКФ, находящийся ниже нормальных значений, т.е. ниже 90 мл/мин/1,73 м² [6]. Данные исследований показывают, что СКФ снижается при многих структурных повреждениях почек. Повреждение почек может затрагивать многие компоненты: паренхиму, сосуды, собирательную систему почек. О наличии повреждения почек судят на основании исследования маркеров повреждения, так как они могут указать на локализацию повреждения почек, а в сочетании с клиническими данными – и на причину заболевания [4]. Нами исследованы одни из наиболее перспективных, по данным зарубежной научной литературы, биомаркеров, отражающих функцию почек: СДМА, уромодулин, РСБ-4, TGF-β, ИАП-1.

СДМА – производное аминокислоты L-аргинина в процессе метилирования. СДМА экскретируется почками, поэтому его уровень в сыворотке крови отражает фильтрационную функцию почек. В одном из исследований повышенный уровень СДМА наблюдался при нарушении

функции почек и указывал на риск развития сердечно-сосудистой патологии, а также смерти, связанной с почечной недостаточностью [7]. В метаанализе 18 клинических исследований с участием 2136 пациентов определена достоверная корреляционная связь концентрации СДМА с референс-методом определения СКФ по клиренсу инулина [8]. У пациентов с начальными стадиями почечной патологии всех возрастных групп установлена повышенная концентрация СДМА, которая имела достоверную связь со СКФ [9]. Исследование D. Fliser и соавт. показало взаимосвязь между уровнем креатинина сыворотки крови, СКФ и СДМА [10]. Результаты, полученные в нашем исследовании, согласовывались с полученными ранее данными зарубежных исследований: наибольшие значения СДМА зарегистрированы в группах со сниженной СКФ (1 и 3-я), выявлена достоверная отрицательная связь между СДМА и СКФ в группе лиц с АГ и сниженной СКФ (1-я группа). При этом достоверность различий средних значений СДМА между группами не достигнута, поэтому мы можем констатировать лишь тенденцию (см. табл. 1).

Уромодулин (белок Тамма–Хорсфалла) – специфический почечный протеин, синтезирующийся исключительно в эпителиальных клетках толстого восходящего отдела петли Генле и начального отдела дистального извитого канальца. В последние годы возрос интерес к изучению концентрации уромодулина в сыворотке крови: показано, что концентрация уромодулина в сыворотке прямо ассоциировалась со СКФ, средним АД и обратно – с выраженностью атрофии канальцев, сывороточной концентрацией креатинина [11]. Более того, оказалось, что величина сывороточного уромодулина может являться более ранним и чувствительным маркером хронической почечной дисфункции, чем некоторые другие общепризнанные показатели (например, цистатин С) [12, 13]. Тем не менее проблемы использования сывороточного уромодулина в качестве маркера состояния почек остаются нерешенными. В нашем исследовании наибольшие значения уромодулина зарегистрированы в группе с нормальными АД и СКФ (4-я группа), наименьшие – в группе лиц с АГ и сниженной СКФ (1-я группа), во 2 и 3-й группах уровни уромодулина занимали промежуточные значения (см. табл. 1). Полученные результаты согласовывались

вались с литературными данными, при этом достоверность различий не достигнута.

РСБ-4 – низкомолекулярный белок липокалин, который служит основным переносчиком и депо витамина А в крови, адаптирующим организм к колебаниям поступления ретинола с пищей. Т. Bobbert и соавт. выявили, что увеличение концентрации РСБ-4 в сыворотке крови связано с резистентностью к инсулину, развитием СД 2-го типа, ожирением, дислипидемией и АГ, обнаружили обратную ассоциацию СКФ и уровня РСБ-4 в плазме крови. Авторы пришли к выводу, что концентрация РСБ-4 в плазме крови человека может быть использована в качестве маркера нефропатии и сердечно-сосудистых заболеваний [14]. Также в ряде исследований регистрировался повышенный уровень РСБ-4 у пациентов с ХБП [15, 16]. Согласно нашим данным (см. табл. 1) уровень РСБ-4 оказался достоверно выше в группе лиц с АГ и сниженной СКФ (1-я группа), чем в группе с нормальными АД и СКФ (4-я группа) и в группе с нормальным АД и сниженной СКФ (3-я группа). Более того, уровень РСБ положительно ассоциировался с уровнем СДМА, маркером, имеющим большую доказательную базу в отношении его использования для выявления дисфункции почек.

ИАП-1 – белок острой фазы, его концентрация в крови возрастает вместе с увеличением содержания ИЛ-1. S. Malgorzewicz и соавт. получили данные о значимом увеличении уровня ИАП-1 у больных с начальными стадиями снижения СКФ и дальнейшее повышение ИАП-1 по мере снижения СКФ [17]. В ходе нашего исследования не получено данных, позволяющих рекомендовать ИАП-1 в качестве маркера дисфункции почек при АГ. Так, в 1, 2 и 4-й группах средние значения ИАП-1 оказались близкими (см. табл. 1), наименьшие значения ИАП-1 зарегистрированы в 3-й группе (АД<140/90 и СКФ<90).

TGF- β принадлежит к семейству димерных полипептидов, которые широко распространены в тканях и синтезируются многими типами клеток. TGF- β 1 также принимает участие в патогенезе гломерулярных заболеваний, таких как

диабетическая нефропатия и гломерулосклероз. Исследование, выполненное R. Scaglione и соавт., определило связь циркулирующего TGF- β 1 с ИМТ, АД, уровнем экскретируемого альбумина с мочой у больных АГ. Авторы пришли к выводу, что повышение уровня TGF- β 1 может считаться патофизиологическим механизмом прогрессирования дисфункции почек у больных АГ [18]. В другом исследовании доказана связь сывороточного TGF- β 1 с активностью ренина в плазме наряду с повышением АД, микроальбуминурией [19]. В нашем исследовании средние значения TGF- β 1 в 1-й группе (АГ и СКФ<90) достоверно выше, чем в 3-й группе (АД<140/90 и СКФ<90), определена достоверная отрицательная корреляционная связь между TGF- β 1 и СКФ в 1 и 4-й группах (см. табл. 1, 2).

Значения ИМТ, ОТ, глюкозы плазмы крови, мочевой кислоты и число лиц с ожирением, в том числе с АО, СД, оказались наибольшими в группах с наличием АГ – в 1 и 2-й группах (см. табл. 1).

Известно, что ожирение, в том числе АО, инсулинорезистентность/СД 2-го типа, гиперурикемия, ускоряют развитие нефропатии при АГ и могут оказывать влияние на концентрацию изучаемых потенциальных биомаркеров. При этом проведенный многофакторный регрессионный анализ не продемонстрировал достоверного влияния указанных состояний на концентрацию анализируемых веществ, вероятнее всего, в связи с возрастным диапазоном обследованных лиц, небольшим количеством наблюдений.

Заключение

Результаты выполненного исследования позволяют рассматривать СДМА, РСБ-4, TGF- β 1 в качестве потенциальных биомаркеров дисфункции почек при АГ у лиц 25–45 лет. При этом для получения большей доказательной базы требуется проведение дальнейших исследований, в том числе с расширением объема выборки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2014;10:4-12 [Chazova IE, Zhernakova YuV, Oshchepkova EV, et al. Prevalence of Cardiovascular Risk Factors in Russian Population of Patients With Arterial Hypertension. *Kardiologiya*. 2014;10:4-12 (In Russ.)]. doi: 10.18565/cardio.2014.10.4-12
2. Фролов Д.С., Шустов С.Б., Барсуков А.В. и др. Вторичная нефропатия при артериальной гипертензии. *Лечение и профилактика*. 2015;3(15):39-45 [Frolov DS, Shustov SB, Barsukov AV, et al. The secondary nephropathy under arterial hypertension. *Treatment and prevention*. 2015;3(15):39-45 (In Russ.)].
3. Singer E, Markó L, Paragas N, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: pathophysiology and clinical applications. *Acta Physiol (Oxf)*. 2013;4:63-72. doi: 10.1111/apha.12054
4. Konrad M, Andrassy. Comments on "KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease". *Kidney Int*. 2013;3(84):622-3. doi: 10.1038/ki.2013.243
5. Ковалькова Н.А., Рагино Ю.И., Худякова А.Д. и др. Уровни артериального давления и распространенность артериальной гипертензии в популяции жителей Центрального региона Сибири в возрасте 25–45 лет. *Кардиология*. 2019;59(2):32-7 [Kovalkova NA, Ragino YI, Hudyakova AD, et al. Blood Pressure Levels and Prevalence of Arterial Hypertension in the Population of Residents of the Central Region of Siberia Aged 25–45 Years. *Kardiologiya*. 2019;59(2):32-7 (In Russ.)]. doi: 10.18087/cardio.2019.2.10228
6. Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А. и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. *Нефрология*. 2012;16(1):89-115 [Smirnov AV, Shilov EM, Dobronravov VA, et al. National guidelines. Chronic kidney disease: basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches. *Nephrology*. 2012;16(1):89-115 (In Russ.)]. doi: 10.24884/1561-6274-2012-16-1-89-115
7. Schepers E, Barreto DV, Liabeuf S, et al. Symmetric Dimethylarginine as a Proinflammatory Agent in Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(10):2374-83. doi: 10.2215/CJN.01720211
8. Kielstein JT, Salpeter SR, Bode-Boeger SM, et al. Symmetric dimethylarginine as endogenous marker of renal function – a meta-analysis. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2006;21(9):2446-51. doi: 10.1093/ndt/gfl292
9. Thongboonkerd V. Study of diabetic nephropathy in the proteomic era. *Contrib Nephrol*. 2011;170:172-83.
10. Fliser D, Kronenberg F, Kielstein JT, et al. Asymmetric dimethylarginine and progression of chronic kidney disease: The mild to moderate kidney disease study. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:2456-61. doi: 10.1681/ASN.2005020179

11. Смирнов А.В., Хасун М., Каюков И.Г. и др. Уромодулин и выраженность тубулоинтерстициальных повреждений у пациентов с нефропатиями. *Нефрология*. 2015;19(2):49-54 [Smirnov AV, Hasun M, Kayukov IG, et al. Uromodulin and severity of tubulointerstitial lesions in patients with nephropathies. *Nefrologiya*. 2015;19(2):49-54 (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh201890641-47
12. Steubl D, Block M, Herbst H, et al. Plasma uromodulin correlates with kidney function and identifies early stages in chronic kidney disease patients. *Medicine*. 2016;95:3011. doi: 10.1097/MD.0000000000003011
13. Scherberich JE, Gruber R, Nockher WA, et al. Serum uromodulin – a marker of kidney function and renal parenchymal integrity. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(2):284-95. doi: 10.1093/ndt/gfw422
14. Bobbert T, Raila J, Schwarz F, et al. Relation between retinol, retinol-binding protein 4, transthyretin and carotid intima media thickness. *Atherosclerosis*. 2010;213:549-51. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.07.063
15. Henze A, Frey SK, Raila J, et al. Alterations of retinol-binding protein 4 species in patients with different stages of chronic kidney disease and their relation to lipid parameters. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010;393(1):79-83. doi: 10.1016/j.bbrc.2010.01.082
16. Frey SK, Nagl B, Henze A, et al. Isoforms of retinol binding protein 4 (RBP4) are increased in chronic diseases of the kidney but not of the liver. *Lipids Health Dis*. 2008;7:29. doi: 10.1186/1476-511X-7-29
17. Malgorzewicz S, Skrzypczak-Jankun E, Jankun J. Plasminogen activator inhibitor-1 in kidney pathology. *Int J Mol Med*. 2013;31:503-10. doi: 10.1111/jcmm
18. Scaglione R, Argano C, Chiara T, et al. Central obesity and hypertensive renal disease: association between higher levels of BMI, circulating transforming growth factor beta1 and urinary albumin excretion. *Blood Press*. 2003;12(5-6):269-76. doi: 10.1080/08037050310016484
19. Suthanthiran M, Gerber LM, Schwartz JE, et al. Circulating transforming growth factor-b1 levels and the risk for kidney disease in African Americans. *Kidney Int*. 2009;7:72-80. doi: 10.1038/ki.2009.66

Поступила 18.03.2019