



Конечные продукты гликирования (AGEs) и воспаление в клинике кардиоваскулярных осложнений и сосудистой кальцификации на разных стадиях хронической болезни почек (С1–С5Д)

Ф.У. Дзгоева^{✉1}, О.В. Ремизов¹, З.Р. Икоева¹, И.В. Тедеева¹, А.А. Гусалов², В.Г. Голоева³

¹ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Владикавказ, Россия;

²Бесланский филиал №5 ООО «Северо-Кавказский нефрологический центр», Беслан, Россия;

³ГБУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Северная Осетия – Алания, Владикавказ, Россия

Аннотация

Цель. Уточнить роль конечных продуктов гликирования (advanced glycation end products – AGEs) и воспаления в развитии сосудистой кальцификации и сердечно-сосудистых осложнений на разных стадиях хронической болезни почек (ХБП) – С1–С5Д.

Материалы и методы. Обследованы 105 пациентов в возрасте от 19 до 75 лет с ХБП С1–С5Д-стадии, 77 (74%) из которых были больные с диабетической нефропатией. Концентрацию AGEs, интерлейкина (ИЛ)-1, ИЛ-6 и фактора некроза опухоли α (ФНО- α), тропонина I, паратиреоидного гормона определяли методом иммуноферментного анализа с применением наборов фирм BluGene biotech (Shanghai, Китай), Cloud-Clone Corp. (США), ELISA Kit (Biomedica, Австрия).

Результаты. Установлено высокое содержание показателей AGEs, ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , прямо коррелировавших с нарастанием почечной недостаточности и изменениями морфофункциональных параметров левого желудочка и аорты.

Заключение. Повышение сывороточных концентраций AGEs и медиаторов воспаления, коррелирующее со снижением функции почек и изменениями морфофункциональных параметров левого желудочка и аорты, свидетельствуют об их значительной роли в процессах поражения кардиоваскулярной системы при ХБП.

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

Для цитирования: Дзгоева Ф.У., Ремизов О.В., Икоева З.Р., Тедеева И.В., Гусалов А.А., Голоева В.Г. Конечные продукты гликирования (AGEs) и воспаление в клинике кардиоваскулярных осложнений и сосудистой кальцификации на разных стадиях хронической болезни почек (С1–С5Д). Терапевтический архив. 2024;96(6):593–599. DOI: 10.26442/00403660.2024.06.202727

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Конечные продукты гликирования (advanced glycation end products – AGEs) представляют собой класс соединений, полученных в результате неферментативной реакции глюкозы с белками, липидами и нуклеиновыми кислотами. Почки играют важную роль в метаболизме и выведении AGEs. При снижении функции почек концентрация AGEs в крови увеличивается независимо от наличия сахарного диабета (СД), превращая AGEs в один из наиболее действенных из вновь выявленных уремических токсинов (УТ) [1]. Поскольку гипергликемия является основным источником синтеза AGEs, наиболее высокие концентрации их наблюдаются при СД. Существуют различные защитные стратегии для предотвращения синтеза и накопления AGEs, но старение, прооксидантная и провоспалительная среда,

характеризующая многие хронические заболевания, такие как диабетическая нефропатия (ДН) и хроническая болезнь почек (ХБП), вызывают дисбаланс между синтезом и детоксикацией AGEs. Примечательно, что накопление AGEs может наблюдаться при СД или без него, при еще клинически не очевидном снижении функции почек. Уровни AGEs могут быть повышены как за счет увеличения синтеза, так и за счет снижения почечной фильтрации и канальцевого метаболизма токсина. У пациентов с ХБП УТ и медиаторы воспаления (МВ) снижают доступность ряда детоксицирующих ферментов и клиренс этих продуктов, тем самым увеличивая карбонильный стресс и синтез AGEs [2–4].

Считают, что высокие сывороточные концентрации AGEs способствуют снижению функции почек, усугублению минерально-костных нарушений и сосудистой каль-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Дзгоева Фатима Урузмаговна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних болезней №5 ФГБОУ ВО СОГМА. E-mail: fdzgoeva@mail.ru

Ремизов Олег Валерьевич – д-р мед. наук, доц., проф. каф. лучевой диагностики с лучевой терапией и онкологией, ректор ФГБОУ ВО СОГМА

Икоева Зарина Руслановна – аспирант каф. внутренних болезней №5 ФГБОУ ВО СОГМА

Тедеева Илона Васильевна – аспирант каф. внутренних болезней №5 ФГБОУ ВО СОГМА

Гусалов Азамат Александрович – врач-нефролог диализного центра Бесланского филиала №5 ООО СКНЦ

Голоева Виктория Герсановна – врач-нефролог отделения нефрологии ГБУЗ РКБ

[✉]Fatima U. Dzgoeva. E-mail: fdzgoeva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7314-9063

Oleg V. Remizov. ORCID: 0000-0003-4175-5365

Zarina R. Ikoeva. ORCID: 0000-0002-4183-2335

Ilona V. Tedeeva. ORCID: 0009-0002-6732-3050

Azamat A. Gusalov. ORCID: 0009-0002-6296-9688

Victoria G. Goloeva. ORCID: 0000-0001-5310-889X

End products of glycation (AGEs) and inflammation in the clinic of cardiovascular complications and vascular calcification at different stages of chronic kidney disease (G1–G5D)

Fatima U. Dzgoeva^{✉1}, Oleg V. Remizov¹, Zarina R. Ikoeva¹, Ilona V. Tedeeva¹, Azamat A. Gusalov², Victoria G. Goloeva³

¹North-Ossetia State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia;

²Beslan branch №5 of North Caucasus Nephrology Center LLC, Beslan, Russia;

³Republican Clinical Hospital, Vladikavkaz, Russia

Abstract

Aim. To clarify the role of advanced glycation end products (AGEs) and inflammation in the development of vascular calcification and cardiovascular complications at different stages of chronic kidney disease (CKD) G1–G5D.

Materials and methods. We examined 105 patients aged 19 to 75 years with stage C1–C5D CKD, 77 (74%) of whom were patients with diabetic nephropathy. The concentration of AGEs, interleukin (IL)-1, IL-6 and tumor necrosis factor α (TNF- α), troponin I, parathyroid hormone was determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using kits from BluGene biotech (Shanghai, China), Cloud-Clone Corp. (USA), ELISA Kit (Biomedica, Austria).

Results. A high content of AGEs, IL-1, IL-6, TNF- α was established, which directly correlated with the increase in renal failure and changes in the morpho-functional parameters of the left ventricle and aorta.

Conclusion. An increase in serum concentrations of AGEs and inflammatory mediators, correlating with a decrease in renal function and changes in the morpho-functional parameters of the left ventricle and aorta, indicate their significant role in the processes of damage to the cardiovascular system in CKD.

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

For citation: Dzgoeva FU, Remizov OV, Ikoeva ZR, Tedeeva IV, Gusalov AA, Goloeva VG. End products of glycation (AGEs) and inflammation in the clinic of cardiovascular complications and vascular calcification at different stages of chronic kidney disease (G1–G5D). *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(6):593–599. DOI:10.26442/00403660.2024.06.202727

цификации (СК), росту сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смертности пациентов, получающих как консервативную, так и заместительную почечную терапию [5, 6]. Однако механизмы нефро- и кардиотоксического действий AGEs и воспаления остаются до конца не выясненными.

В связи с этим **цель настоящего исследования** – уточнить роль AGEs и воспаления [интерлейкина (ИЛ)-1, 6, фактора некроза опухоли α – ФНО- α] в развитии СК и ССО на разных стадиях ХБП (C1–C5D).

Материалы и методы

Обследованы 105 пациентов в возрасте от 19 до 75 лет с ХБП C1–C5D-стадии, средний возраст – 51 год. Из них 77 (74%) больных страдали ДН. Контрольную группу составили 15 здоровых лиц.

Сывороточную концентрацию AGEs, ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , тропонина I, паратиреоидного гормона (ПТГ) определяли методом иммуноферментного анализа наборами фирм BluGene biotech (Shanghai, Китай), Cloud-Clone Corp. (США), ELISA Kit (Biomedica, Австрия) на анализаторе Multiscan FC (Финляндия). Для исследования уровня AGEs брали утреннюю венозную кровь (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 и ЛЖ). 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 гемодинамических изменений, свидетельствующих о состоянии стенки аорты, ее эластичности и величине просвета.

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО СОГМА (протокол №9.2 от 09.11.2019) 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 абс. (%), корреляционный анализ (ранговый коэффициент корреляции Спирмена ρ) и регрессионный анализ. Отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ) рассчитаны для одно- и многофакторного анализа. Различия рассчитывались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Из **табл. 1** следует, что в группе больных в целом отмечено увеличение ИММЛЖ и снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ ($p < 0,001$). Артериальная гипертензия выявлена у 86,7%. Обращает на себя внимание повышение Vps, свидетельствующее об увеличении ригидности и толщины стенки аорты, уменьшении ее просвета, увеличении уровней фосфора (P) и интактного ПТГ – иПТГ ($p < 0,001$ и $p < 0,001$), увеличение концентрации AGEs ($p < 0,001$) и ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α по сравнению с контрольной группой.

Из **табл. 2** видно нарастание систолического и пульсового артериального давления (САД и ПАД), ИММЛЖ и Vps с максимальными значениями у пациентов 5-й группы ($p < 0,001$), что косвенно подтверждает прогрессирование ССО, в том числе обусловленное повышением Vps, что является критерием жесткости стенки аорты и основных участков артериального русла, косвенно отражающей снижение эластичности и демпфирующей функции аорты.

Из **табл. 3** видно, что концентрация P возрастала с ХБП C3a-стадии ($p = 0,008$). Максимальные значения иПТГ определялись в 5-й группе больных ($p < 0,001$). Значения щелоч-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов общей ($n=105$) и контрольной ($n=15$) групп на момент обследования**Table 1.** Clinical characteristics of patients general ($n=105$) and control ($n=15$) groups at the time of examination

Параметр	Группа		P (для тренда)
	общая	контрольная	
Мужской пол, абс. (%)	48 (45,7)	9 (60,0)	0,069
Возраст, лет	51,0 (19,0–75,0)	39,0 (22,0–51,0)	0,358
ДН	77 (74)	–	–
Гемоглобин, г/л	103 (89–136)	132 (118–156)	<0,05
Гликированный гемоглобин, %	7,81 (6,52–8,41)	5,01 (4,52–6,03)	<0,05
Артериальная гипертензия	91 (86,66)	–	–
ИММЛЖ, г/м ²	136,2±15	109,4±14	<0,001
ФВ, %	43,2±1,5	65,±2,5	<0,001
Тропонин I, нг/мл	0,79±0,002	0,48±0,002	0,041
Vps, см/с	121,6±3,1	69,23±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)	–	–
Антианемические препараты	46 (44)	–	–
СКФ СКD-EPI, мл/мин/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, %	11,42/10,4/18,1/29,51/30,58	–	–
Ca, ммоль/л	2,31 (1,51–2,83)	2,26 (1,41–2,69)	0,361
P, ммоль/л	1,16 (0,62–2,41)	0,7 (0,21–1,29)	<0,001
иПТГ, пг/мл	79,0 (24,00–501,00)	27,0 (29,00–61,00)	<0,01
AGEs, нг/мл	9563,5±2574,3	2057,3±737,4	<0,001
ИЛ-1, пг/мл	6,7 ±1,3	2,3±0,4	<0,001
ИЛ-6, пг/мл	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 далее в табл. 2, 3: представлена стандартная описательная статистика – медианы (межквартильный интервал, среднее ± среднее отклонение, P – критерий Краскела–Уоллиса); СКD-EPI – формула для определения расчетной СКФ.

Таблица 2. Показатели общей гемодинамики, ИММЛЖ и Vps в группах больных, выделенных в зависимости от стадии ХБП**Table 2.** Indicators of general hemodynamics, left ventricular myocardial mass index and Vps in groups of patients separated depending on the stage of chronic kidney disease (CKD)

Параметр	Группа					контрольная, n=15	P
	1-я (C1–C2), n=12	2-я (C3a), n=11	3-я (C3b), n=19	4-я (C4), n=31	5-я (C5–C5D), n=32		
ПАД, мм рт. ст.	40 (35–65)	45 (30–70)	48 (35–75)	52 (40–80)	55 (45–80)	38 (30–60)	<0,001
САД, мм рт. ст.	120 (110–140)	125 (110–160)	130 (115–165)	135 (120–170)	140 (120–180)	115 (105–120)	<0,001
ФВ, %	60 (49–61)	55,5 (50–61)	51 (46–58)	48 (42–55)	42 (36–45)	62 (59–65)	<0,001
ИММЛЖ, г/м ²	93,8±9,3	141,3±12,8	152,7±8,4	178±9,3	192±10,1	92,5±8,3	<0,001
Vps, см/с	93,3±5,9	104,1±8,0	108,2±8,7	112±9,2	115,8±9,9	90,1±7,3	<0,001

ной фосфатазы (ЩФ) также увеличивались по мере снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), достигая максимальных цифр у пациентов 5-й группы. Нарастания уровня кальция (Ca) по мере прогрессирования стадии ХБП не выявлено.

Из табл. 4 следует, что по мере прогрессирования ХБП нарастает уровень AGEs, достигающий пика в 5-й группе. Показатели AGEs в контрольной группе отличались от таковых в 1-й группе ($p<0,001$). Отмечено прогрессирующее повышение концентраций ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α в

Таблица 3. Параметры костно-минерального метаболизма в группах больных, выделенных в зависимости от стадии ХБП (n=105)**Table 3. Parameters of bone and mineral metabolism in groups of patients, separated depending on the stage of CKD (n=105)**

Параметр	Группа						P
	1-я (C1–C2), n=19	2-я (C3a), n=16	3-я (C3б), n=17	4-я (C4), n=27	5-я (C5–C5Д), n=26	контрольная, n=15	
ПТГ, пг/мл	67 (63–80,9)	94,95 (52,4–163,8)	110,1 (52,3–165,7)	166,6 (710,1–95,1)	223,1 (147–758,3)	27,0 (29,00–61,00)	<0,001
P, ммоль/л	0,91±0,2	1,23±0,2	1,35±0,3	1,36±0,2	1,54±0,4	0,7 (0,21–1,29)	0,008
Са общий, ммоль/л	2,2±0,2	2,1±0,1	2,2±0,1	2,41±0,2	2,37±0,05	2,26 (1,41–2,69)	0,1701
ЩФ, Ед/л	80,3 (60,3–120,7)	90,7 (60,1–120,5)	105 (70,1–142,3)	140,5(–230)	147 (110–245)	78,4 (59,2–119,6)	0,0001

Таблица 4. Уровень AGEs и MB в группах больных, выделенных в зависимости от стадии ХБП**Table 4. Level of AGEs and inflammatory mediators in groups of patients separated depending on the stage of CKD**

Параметры	Группа						P
	1-я (C1–C2), n=12	2-я (C3a), n=11	3-я (C3б), n=19	4-я (C4), n=31	5-я (C5–C5Д), n=32	контрольная, n=15	
AGEs, нг/мл	2798,9±944,4	3590±1570	6567,2±2035,5	9763±3140	12244,8±3470,1	1820±876,3	<0,001
ИЛ-1, пг/мл	2,7±0,6	4,3±0,9	6,9±1,1	8,0±1,1	9,1±0,8	2,3±0,4	<0,001
ИЛ-6, пг/мл	3,0±0,5	4,1±0,7	5,3±0,9	7,0±1,0	9,15±0,9	2,7±0,5	<0,001
ФНО-α, пг/мл	7,2±0,6	9,5±1,1	14,9±1,7	19,3±2,1	28,5±1,9	6,8±0,7	<0,001

Примечание. Результаты представлены как среднее ± среднее отклонение, P (критерий Краскела–Уоллиса).

1–5-й группах больных по сравнению с контрольной группой. Показатели MB в 1-й группе превышали таковые в группе контроля ($p < 0,001$).

Зависимость показателей AGEs, ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α от выраженности изменений параметров ИММЛЖ и Vps

В зависимости от тяжести поражения, определяемой величинами ИММЛЖ и Vps, больных разделили на 2 группы: 1-я – с невыраженными изменениями ИММЛЖ и Vps, 2-я – с умеренными и тяжелыми. Из 105 больных у 31 (29,52%) выявлена умеренная ГЛЖ (ИММЛЖ < 160 г/м²), у 74 (70,48%) она варьировала от умеренной до тяжелой (≥ 160 г/м²); табл. 5. Из 105 исследуемых больных у 37 (35,24%) выявлено относительно небольшое повышение Vps (< 100 м/с), у 68 (64,76%) – выраженное (≥ 100 м/с; табл. 6). Показатели AGEs, ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-α разделены на 3 части (тертиля): 1-й тертиль – умеренно выраженные изменения, 2-й тертиль – средневыраженные изменения, 3-й тертиль – высокий уровень изменений (см. табл. 5, 6).

Из табл. 5 и 6 видно, что число больных с тяжелыми формами ГЛЖ (ИММЛЖ ≥ 160 г/м²) и высоким уровнем Vps (> 110 см/с) растет по мере увеличения концентрации AGEs от 1 до 3-го тертиля. Аналогично, число больных с тяжелыми изменениями ИММЛЖ и Vps увеличивалось по мере нарастания концентрации MB – ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α – от 1 до 3-го тертиля. Медианы AGEs у пациентов с тяжелыми изменениями и ИММЛЖ и Vps отличались от таковых в группе с умеренно выраженными изменениями ИММЛЖ и Vps ($p = 0,0001$; $p = 0,0001$) (см. табл. 5, 6).

Взаимосвязи показателей СКФ, ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-α, AGEs, нарушений минерально-костного метаболизма, ИММЛЖ и Vps в процессах развития ССО в группе больных в целом

Установлено, что снижение расчетной СКФ обратно коррелирует с ростом концентрации AGEs, ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-α при их высоких сывороточных уровнях (в объединенных группах 2 и 3-го тертиля – $\rho = -0,41$, $p < 0,0001$; $\rho = -0,39$; $p < 0,0002$ и $\rho = -0,41$; $p < 0,0002$ для AGEs, ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-α соответственно). Кроме того, установлена прямая корреляция сывороточных концентраций AGEs, ИЛ-6 и ФНО-α с ростом ИММЛЖ ($\rho = 0,41$, $p < 0,0002$ для AGEs; $\rho = 0,39$, $p = 0,0002$ для ИЛ-1; $\rho = 0,42$, $p = 0,0001$ для ИЛ-6 и $\rho = 0,44$, $p < 0,0002$ для ФНО-α) и увеличением Vps ($\rho = 0,42$, $p < 0,0001$ для AGEs; $\rho = 0,44$, $p = 0,0002$ для ИЛ-6 и $\rho = 0,41$, $p < 0,0002$ для ФНО-α), а также прямая корреляция между уровнем AGEs и уровнями ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-α ($\rho = 0,39$, $p < 0,0001$; $\rho = 0,42$, $p = 0,0002$; $\rho = 0,3$, $p < 0,0002$ соответственно).

Обсуждение

В нашем исследовании установлено повышение показателей минерально-костного метаболизма (ИПТГ, ЩФ, P), параметров сердечно-сосудистой системы (ССС), а именно ИММЛЖ, Vps, а также AGEs и MB (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α) по мере нарастания тяжести уремии ($p < 0,001$; $p < 0,002$). При этом максимальные показатели изменений AGEs и воспаления соответствовали тяжелым изменениям ИММЛЖ и Vps ($p < 0,001$; $p < 0,002$) при различных вариантах и на разных стадиях ХБП, включая ДН (ХБП C1–C5Д).

Таблица 5. Зависимость показателей AGEs, ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-α от величин ИММЛЖ у пациентов с ХБП в группе в целом**Table 5. Dependence of AGEs, interleukin (IL)-1, IL-6 and tumor necrosis factor α parameters on left ventricular myocardial mass index values in patients with CKD in the group as a whole**

Показатели	ИММЛЖ (n=105)		ОШ [95% ДИ]	p
	<160 г/м ² (n=31), абс. (%)	≥160 г/м ² (n=74), абс. (%)		
	<i>AGEs, нг/мл</i>			
<5250	9 (29,03)	15 (20,27)	1	0,0001
5250–10 600	14 (45,16)	26 (35,14)	2,51 [1,39–5,07]	–
>10 600	8 (25,81)	33 (44,59)	5,31 [3,73–11,34]	–
Медиана	3728,4 (2932,6–4834,2)	8537,8 (6734,9–1142,9)	1,45 [1,01–4,06]	0,0002
	<i>ИЛ-1, нг/мл</i>			
<6,1	8 (25,8)	11 (14,9)	1	0,0044
(6,1–8,2)	10 (32,3)	22 (29,8)	2,61 [1,51–5,78]	–
>8,2	13 (41,9)	41 (55,3)	4,02 [3,2–7,07]	–
Медиана	5,5 (2,7–8,1)	9,1 (7,9–10,5)	3,47 [1,13–6,17]	0,0001
	<i>ИЛ-6, нг/л</i>			
<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]	–
Медиана	4,19 (3,26–5,39)	6,23 (4,01–9,23)	3,41 [2,28–7,36]	0,0002
	<i>ФНО-α, нг/л</i>			
<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]	–
Медиана	9,31 (7,29–12,36)	12,28 (11,26–15,29)	2,23 [1,82–4,23]	0,0001

Примечание. Здесь и далее в табл. б: метод регрессионного анализа с определением ОШ и [95% ДИ].

В патогенезе СК, лежащей в основе кардиоваскулярных осложнений, задействованы разные механизмы. При ХБП С3а–С4-стадии развиваются минерально-костные нарушения: изменения концентрации Са, Р, способствующие эктопическому отложению кальций-фосфатных комплексов, возрастание продукции иПТГ в рамках вторичного гиперпаратиреоза [7, 8]. Изучение новых провоцирующих факторов СК (воспаления, УТ – AGEs, индоксила сульфата), а также недавно открытых клеточных факторов СК (циркулирующих кальцифицирующих клеток, мезенхимальных стволовых клеток Gli1+, остеокластоподобных клеток и микроРНК) позволит уточнить процессы, связанные с СК, и совершенствовать способы диагностики, предупреждения и медикаментозной терапии ССО при ХБП [2, 9].

Стойкая гипергликемия при СД приводит к образованию и накоплению AGEs в условиях прогрессирующего снижения СКФ. AGEs – соединения, образованные в результате необратимой неферментативной реакции Майяра – взаимодействия глюкозы и других редуцирующих углеводов с аминогруппой белков, липидов, нуклеиновых кислот. Установлено, что AGEs, взаимодействуя со своими рецепторами RAGE, способствуют снижению почечных функций и возрастанию риска сердечно-сосудистой смертности у пациентов с терминальной почечной недостаточностью. Ось AGE–RAGE предположительно играет основную роль в феномене метаболической памяти, заключающимся во влиянии на прогрессирование ССО предшествующего

контроля гликемии. Вместе с тем установлено, что уровень AGEs увеличивался как при СД, так и без него [8, 10]. Лиганд-рецепторный комплекс AGE–RAGE стимулирует и ускоряет остеохондрогенный переход сосудистых гладкомышечных клеток (СГМК) активацией сигнального пути p38/MAPK (митогенактивируемой протеинкиназы) с последующей экспрессией NF-κB (нуклеарного фактора каппа-би), что приводит к кальцификации сосудистой стенки. Кроме того, повышенные уровни AGEs определяют усиление оксидативного стресса, поддерживающего их высокие концентрации, а также инициацию апоптоза СГМК [1, 6, 11].

Выявлено, что высокие уровни AGEs индуцируют избыточную продукцию остеобластами RANKL, тем самым опосредуя разрушение костной ткани, высвобождение Са и Р, и, соответственно, обуславливают остеохондрогенный переход СГМК [5, 12].

AGEs способны привести к поражению ССС посредством активации нескольких путей: участвуя в сшивании белков внеклеточного матрикса, AGEs способствуют снижению эластичности артериальной стенки, следствием чего может явиться сердечная недостаточность. Кроме того, ось AGE–RAGE инициирует синтез трансформирующего фактора роста β, что приводит к фибротическим изменениям ССС. Стоит отметить, что AGEs вызывают задержку усвоения Са, тем самым удлиняя продолжительность фазы реполяризации сердечного сокращения [13, 14].

Таблица 6. Зависимость показателей AGEs, ИЛ-6 и ФНО-α от величин Vps у пациентов с ХБП в группе в целом**Table 6. Dependence of AGEs, IL-6 and tumor necrosis factor α parameters on Vps values in patients with CKD in the group as a whole**

Показатели	Vps (n=105)		ОШ [95% ДИ]	p
	<110 см/с (n=37), абс. (%)	>110 см/с (n=68), абс. (%)		
<i>AGEs нг/мл</i>				
<5250	9 (29)	14 (18,9)	1	0,0001
(5250–10 600)	12 (38,7)	24 (32,4)	3,47 [3,13–3,98]	–
>10 600	11 (32,3)	35 (48,7)	5,01 [4,3–6,04]	–
Медиана	4375 (2330–6350)	10600 (9370–16400)	2,27 [1,03–3,77]	0,0001
<i>ИЛ-1, нг/мл</i>				
<6,1	8 (25,8)	11 (14,9)	1	0,0044
(6,1–8,2)	10 (32,3)	22 (29,8)	2,61 [1,51–5,78]	–
>8,2	13 (41,9)	41 (55,3)	4,02 [3,2–7,07]	–
Медиана	5,5 (2,7–8,1)	9,1 (7,9–10,5)	3,47 [1,13–6,17]	0,0001
<i>ИЛ-6, нг/мл</i>				
<4,3	9 (29)	10 (13,5)	1	0,0001
(4,3–7,5)	9 (29)	24 (32,4)	2,0 [1,62–7,22]	–
>7,5	13 (42)	40 (64,1)	3,71 [2,5–10,06]	–
Медиана	4,75 (2,3–8,3)	7,1 (6,0–10,3)	3,28 [2,20–6,88]	0,0001
<i>ФНО-α, нг/мл</i>				
<11,7	6 (19,3)	13 (17,5)	1	0,0001
(11,7–16,9)	15 (48,4)	24 (32,4)	2,01 [1,23–3,13]	–
>16,9	10 (32,3)	37 (50,1)	4,12 [2,01–6,08]	–
Медиана	10 (6,0–12,7)	13,7 (8,9–25,6)	2,27 [1,01–4,05]	0,0001

AGEs опосредуют усугубление ГЛЖ, индуцируя экспрессию фактора роста фибробластов 23. Кроме того, AGEs снижает экспрессию синтеза оксида азота, что приводит к эндотелиальной дисфункции. Под воздействием AGEs также происходит снижение образования поперечных межмолекулярных связей коллагена меди и в артериях мышечного типа, что значительно ужесточает сосудистую стенку [11, 14].

Недавние исследования на клеточных моделях показали стимулирующее влияние ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α на индукцию кальцификации СГМК, а также обратимость данного процесса при применении противовоспалительной терапии [6, 9]. По-видимому, это связано с экспрессией провоспалительными цитокинами некоторых сигнальных путей (NF-κB, Wnt-3a/7a), участвующих в остеобластной трансформации СГМК, а также в ранней дифференцировке остеобластов (Mx2, osterix) [4, 12]. Кроме того, установлено, что ИЛ-6 наряду с ФНО-α индуцирует сверхэкспрессию фактора роста фибробластов 23 у лиц с ХБП, повышенные уровни ИЛ-6 обуславливают неадекватный ответ на терапию препаратами эритропоэтина и снижают продукцию фетуина-А (природного ингибитора СК), тем самым интенсифицируя процессы СК [13, 14].

Заключение

В проведенном исследовании, таким образом, подтверждена тесная взаимосвязь между повышением сывороточных

концентраций МВ, AGEs и прогрессированием функциональных и морфологических изменений ССС при ХБП.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
 ДН – диабетическая нефропатия
 ИЛ – интерлейкин
 ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
 иПТГ – интактный паратиреоидный гормон
 ЛЖ – левый желудочек
 МВ – медиаторы воспаления
 ПАД – пульсовое артериальное давление
 ПТГ – паратиреоидный гормон
 САД – систолическое артериальное давление
 СГМК – сосудистые гладкомышечные клетки
 СД – сахарный диабет
 СК – сосудистая кальцификация
 СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ССО – сердечно-сосудистое осложнение
 CCC – сердечно-сосудистая система
 УТ – уремический токсин
 ФВ – фракция выброса
 ФНО-α – фактор некроза опухоли α
 ХБП – хроническая болезнь почек
 ЩФ – щелочная фосфатаза
 AGEs (advanced glycation end products) – конечные продукты гликирования
 CKD (chronic kidney disease) – хроническая болезнь почек
 RAGE (receptor for advanced glycation end products) – рецептор конечных продуктов гликирования
 Vps (peak systolic velocity) – систолическая скорость кровотока в дуге аорты

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 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. DOI:10.3390/antiox12030584
- Steenbeke M, Speeckaert R, Desmedt S, et al. The role of advanced glycation end products and its soluble receptor in kidney diseases. *Int J Mol Sci*. 2022;23(7):3439. DOI:10.3390/ijms23073439
- Kırkgöz T, Acar S, Küme T, et al. Evaluation of serum advanced glycation end product levels and microvascular complications in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Turk Arch Pediatr*. 2024;59(1):31-7. DOI:10.5152/TurkArchPediatr.2024.23147
- Shimoike T, Inoguchi T, Umeda F, et al. The meaning of serum levels of advanced glycosylation end products in diabetic nephropathy. *Metabolism*. 2000;49(8):1030-5. DOI:10.1053/meta.2000.7738
- Tezuka Y, Nakaya I, Nakayama K, et al. Methylglyoxal as a prognostic factor in patients with chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)*. 2019;24(9):943-50. DOI:10.1111/nep.13526
- Sun H, Chen J, Hua Y, et al. New insights into the role of empagliflozin on diabetic renal tubular lipid accumulation. *Diabetol Metab Syndr*. 2022;14(1):121. DOI:10.1186/s13098-022-00886-x
- Calviño J, Cigarran S, Gonzalez-Tabares L, et al. Advanced glycation end products (AGEs) estimated by skin autofluorescence are related with cardiovascular risk in renal transplant. *PLoS One*. 2018;13(8):e0201118. DOI:10.1371/journal.pone.0201118
- Nediani C, Dinu M. Oxidative stress and inflammation as targets for novel preventive and therapeutic approaches in non-communicable diseases II. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(5):824. DOI:10.3390/antiox11050824
- Fotheringham AK, Gallo LA, Borg DJ, Forbes JM. Advanced glycation end products (AGEs) and chronic kidney disease: Does the modern diet AGE the kidney? *Nutrients*. 2022;14(13):2675. DOI:10.3390/nu14132675
- Dozio E, Vettoretti S, Lungarella G, et al. Sarcopenia in chronic kidney disease: Focus on advanced glycation end products as mediators and markers of oxidative stress. *Biomedicines*. 2021;9(4):405. DOI:10.3390/biomedicines9040405
- Jeong J, Cho S, Seo M, et al. Soluble RAGE attenuates AngII-induced arterial calcification via inhibiting AT1R-HMGB1-RAGE axis. *Atherosclerosis*. 2022;346:53-62. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2022.02.022
- Liu B, Sun T, Li H, et al. Proximal tubular RAGE mediated the renal fibrosis in UUO model mice via upregulation of autophagy. *Cell Death Dis*. 2022;13(4):399. DOI:10.1038/s41419-022-04856-z
- Zhang J, Han X, Chang J, et al. Soluble RAGE attenuates myocardial I/R injuries via FoxO3-Bnip3 pathway. *Cell Mol Life Sci*. 2022;79(5):269. DOI:10.1007/s00018-022-04307-0
- Hörner DV, Taal MW. Skin autofluorescence: An emerging biomarker in persons with kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2019;28(6):507-12. DOI:10.1097/MNH.0000000000000549

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.03.24