



Проф. И.И. Топчий

ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой
НАМН Украины»
Відділення неврології

Гиперфосфатемия и карбамилирование белков — факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний

Увеличение количества неинфекционных заболеваний в настоящее время считается угрозой всему мировому сообществу и на изучение механизмов их развития, исследования методов профилактики и разработку новых средств лечения направлены усилия ученых всего мира. В июне 2015 года на конференции в Бангкоке ведущими экспертами в области неинфекционных заболеваний были определены основные цели профилактических и лечебных мероприятий в области нефрологии [28]. Внимание к заболеваниям почек связано с тем, что общее количество взрослых с хронической болезнью почек (ХБП) во всем мире достигло 497,5 миллионов, из них 387,5 миллионов проживают в странах с низким доходом [20]. Известно также, что основной причиной терминальной стадии ХБП в большинстве развитых стран в настоящее время является сахарный диабет (СД) и рост количества пациентов с терминальной стадией ХБП в мире соответствует увеличению количества больных диабетом. Его распространенность в мире достигла эпидемических размеров, предполагается увеличение количества таких больных до 642 миллионов человек к 2040 [13]. Приблизительно у 40% людей с СД развивается ХБП [3] и у значительного количества этих больных ХБП будет прогрессировать до терминальной стадии [18]. Кроме того, среди пациентов диабетической нефропатией сердечно-сосудистые осложнения ассоциируют с непропорционально высокой летальностью — пациенты с ХБП чаще умирают от сердечно-сосудистых причин, чем от терминальной почечной недостаточности [19].

При установлении целей развития — Sustainable Development Goal (SDG) — в 2016 Организация Объединенных Наций основной целью объявила сокра-

щение на одну треть смертности от неинфекционных заболеваний путем разработки новых методов профилактики и лечения. Особое внимание предполагается обратить на патогенетические факторы развития осложнений СД.

Традиционные факторы риска, такие как курение табака, артериальная гипертензия, диабет и гиперхолестеринемия являются главными определяющими факторами кардиоваскулярных событий в общей популяции. На индивидуальном уровне, однако, подверженность к развитию атеросклероза изменяется значительно и роль других заболеваний в его патогенезе недостаточно изучена. В клинической практике очень часто встречаются коморбидные состояния с развитием острой почечной недостаточности или ХБП, однако общепринятые факторы сердечно-сосудистого риска не объясняют высокий уровень смертности от кардиоваскулярных событий при таком сочетании. Нарушения скорости клубочковой фильтрации у больных диабетической нефропатией способствуют увеличению риска сердечно-сосудистых осложнений и совсем недавно было получены данные о новых потенциальных патогенетических факторах, лежащих в основе развития осложнений ХБП — гиперфосфатемии и карбамилировании белков [1, 5].

Связь между гиперфосфатемией и увеличенным риском смерти у больных с ХБП показали многие наблюдательные исследования [7, 25]. Одним из наиболее вероятных механизмов, связывающих гиперфосфатемию с более высокими рисками летальности, является дисфункция сосудистого эндотелия [9]. Высокие уровни фосфатов индуцируют апоптоз не только эндотелиальных клеток, нарушая целост-

ность его монослоя [27], но также индуцируют апоптоз гладкомышечных сосудистых клеток, что, в свою очередь, запускает развитие кальциноза сосудов [14, 21]. Высокие уровни фосфатов также способствуют неблагоприятным результатам через увеличения уровней фактора роста фибробластов 23 (FGF23) и паратгормона [4, 12]. По нашим данным, содержание FGF23 у больных диабетической нефропатией прямо коррелирует с уровнем гиперфосфатемии (рис. 1), нарушением функционального резерва почек и случаев развития ишемической болезни сердца у больных диабетической нефропатией (ДН) [2], что согласуется с результатами Rebholz C.M et al (2015) и Lindberg K. et al (2014) [17, 22]. Изменения фосфорно-кальциевого обмена способствуют также развитию гипертрофии левого желудочка, хронической почечной недостаточности, анемии и иммунной дисфункции [10, 11]. Вместе с тем, механизм влияния гиперфосфатемии на развитие атеросклероза и ишемической болезни сердца еще требует дальнейших исследований.

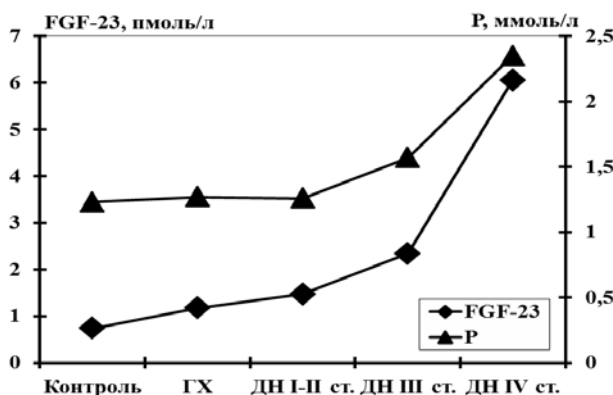


Рис. 1. FGF23 — содержание фактора роста фибробластов 23; P — содержание фосфора в плазме крови

Несколько яснее в настоящее время становится ситуация с ранее мало изученными токсическими факторами — биохимическими изменениями различных белковых субстратов, вызванными хронической почечной недостаточностью. Исследования последних лет продемонстрировали еще один путь инициации и активации атеросклероза — развитие воспаления при карбамилровании белка [15]. Карбамилрование белков может возникать у пациентов с хронической болезнью почек в результате длительного воздействия повышенной концентрации мочевины [8], при этом генерируются измененные структуры белков посредством посттрансляционной их модификации [21]. Мочевина, которая присутствует в избытке в человеческом теле как продукт белкового катаболизма, медленно спонтанно разлагается в водных растворах, формируя циановую кислоту и ее основание, сопряженное с кислотой — цианат [9]. Циановая кислота находится в равновесии с его химически активной формой, изоциановой кислотой — плазменная концентрация изоциановой кислоты у здоровых людей составляет ~50 nmol/l, но может достигать 150 nmol/l у больных ХБП. [8]. Кроме

того, цианат может также генерироваться через ферментное каталитическое окисление псевдогалоидного соединения (SCN^-) миелопероксидазой (MPO) [15]. MPO — составная часть белков в лейкоцитах (нейтрофилах и моноцитах), большое количество которых в каталитически активной форме обнаруживается в участках атеросклеротических поражений [23] и нестабильных бляшках у больных ишемической болезнью сердца [19]. Исследования с нокаутной MPO и MPO трансгенных мышей подтверждают, что MPO катализирует карбамилрование белков *in vivo* [21]. Кроме того, карбамилрование гемоглобина нарушает транспорт кислорода, при этом плазменный уровень гомоцитрулина (PBNCit), получающегося при карбамилровании, является предиктором серьезных неблагоприятных кардиальных событий у пациентов даже с нормальной функцией почек, но детали этой такой взаимосвязи при различных стадиях ХБП еще мало изучены [26].

Карбамилрованные липопротеины низкой плотности (кЛПНП) демонстрируют уменьшенный клиренс из системы кровообращения из-за более низкого сродства печеночных рецепторов к кЛПНП по сравнению с обычными ЛПНП [15]. Кроме того, узнавание макрофагальными скавенджер-рецепторами кЛПНП облегчает накопление холестерина и формирование из макрофагов пенных клеток, а также стимулирование провоспалительной сигнальной системы [9]. При этом кЛПНП способствуют адгезии моноцитов к эндотелиальным клеткам и индуцируют их апоптоз клеток через митоген-активированную протеинкиназу [6]. Кроме того, кЛПНП — мощный стимулятор пролиферации сосудистых гладкомышечных клеток [21]. А вот противосклеротические функции липопротеинов высокой плотности при повышении уровня мочевины у больных ХБП [23]. В дополнение к влиянию на циркулирующие липопротеины, карбамилрование также воздействует на внеклеточный матрикс — при экспозиции с I типом коллагена он становится более подверженным воздействию коллагеназ и посттрансляционной модификации, что потенциально способствует увеличению уязвимости бляшки [27].

кЛПНП индуцируют эндотелиальную дисфункцию через разобщение эндотелиальной синтазы оксида азота [2]. Эндотелиальная синтаза оксида азота (eNOS) обычно работает как фермент, способствующий образованию оксида азота из его предшественника L-аргинина, но она может стать источником кислородных радикалов, когда ее димер становится разъединенным. Предполагается, что S-глутатионирование является молекулярным механизмом, принимающим участие в разобщении эндотелиальной синтазы оксида азота. Оно увеличивается в человеческих аортальных эндотелиальных клетках после экспозиции с кЛПНП [29]. Недавние исследования Berg A.H et al. также предполагают, что кЛПНП могут взаимодействовать с эндотелиальным

лектиноподобным рецептором окисленных ЛПНП 1 (LOX-1), подобно окисленным ЛПНП или другим агентам, индуцированных оксидантным стрессом [5]. Действительно, чрезмерная экспрессия LOX-1 усиливала эндотелиальную дисфункцию, вызванную кЛПНП, тогда как нокаутирование LOX-1 аннулировало этот эффект. Кроме того, индуцированная кЛПНП продукция эндотелием кислородных радикалов была почти полностью предотвращена назначением каптоприла или NADPH никотинамида [29].

Таким образом, карбамилрование липопротеинов приводит развитию атеросклероза путем сложных биохимических реакций, при этом нарушаются различные защитные механизмы. Так как у кЛПНП снижено сродство к печеночным рецепторам ЛПНП, это приводит к уменьшению их клиренса из системы кровообращения. Вместе с тем у кЛПНП отмечается повышенное сродство к макрофагальным скавенджер-рецепторам, что приводит к накоплению холестерина в моноцитах и формированию пенистых клеток. Инкубация кЛПНП с эндотелиальными клетками усиливает адгезию к ним моноцитов, приводит к ускоренному их апоптозу, способствует макрофагальному воспалению и пролиферации гладкомышечных сосудов. По нашим данным, апоптоз моноцитов у больных ХБП значительно повышается и коррелирует с количеством апоптотных, слущенных клеток эндотелия [2]. Помимо структурных изменений сосудистой стенки кЛПНП стимулируют лектиноподобные рецепторы липопротеинов малой плотности 1 (LOX-1) в эндотелии сосудов, вызывая индуцированную NADPH-оксидазой продукцию кислородных радикалов (ROS) и разобщение эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) [6, 9]. Напротив, карбамилрование липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) является одним из механизмов потери их противосклеротической и антиапоптотной активности [5] (рис. 2).

Механизмы связи повышенной сывороточной концентрации карбамилрованных белков с внезапной сердечной смертью и риском застойной сердечной недостаточности остаются неизвестными. Предполагается, что риск внезапной сердечной смерти связан с тем, что карбамилрование белков миокарда вызывает острое нарушение функции проводящей системы сердца, тогда как долгосрочный риск развития застойной сердечной недостаточности может быть следствием хронического влияния карбамилрования, приводящего к нарушению функции миокардиальных белков в результате уремической кардиомиопатии и фиброза [24].

Имеющиеся в настоящее время в арсенале врача лекарственные средства для профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных ХБП не обеспечивают достаточного эффекта — так, 4D исследование продемонстрировало, что понижение холестерина ЛПНП аторвастатином не имело статистически достоверного влияния на развитие кардиоваскулярных событий [30]. Интересные данные недавно представили Berg A.H. et al. [5] показавшие, что у пациентов с низким уровнем карбамилрованного белка

эффективность лечения аторвастатином была выше. Это свидетельствует о том, что карбамилрование изменяет функцию ЛПНП и ЛПВП, а благотворное действие аторвастатина было потеряно из-за чрезмерного карбамилрования липопротеинов.

Управляемая мочевиной реакция карбамилрования встречается не только при взаимодействии с белками, но также и со свободными аминокислотами и эти мишени могут конкурировать друг с другом за связывание таким образом, что недостаток аминокислоты может усилить карбамилрование белков. Ряд исследований показали, что терапевтические подходы, направленные на перехват или предотвращение белкового карбамилрования *in vivo*, могут быть новым фармакологическим подходом для профилактики и лечения сердечно-сосудистых осложнений, особенно среди субъектов с ХБП или терминальной стадией почечной недостаточности [15, 17, 18]. Недавно проведенное исследование у людей, ох-

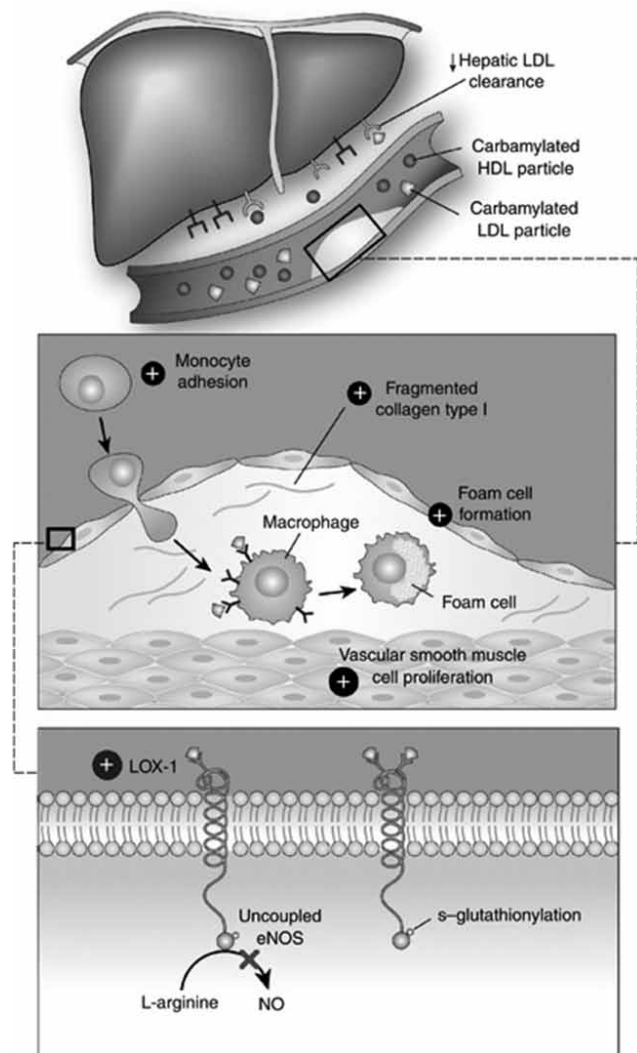


Рис. 2. Патогенетические пути развития атеросклероза при карбамилровании белков: 1) нарушение клиренса карбамилрованных частиц из крови; 2) развитие атеросклеротической бляшки при изменении скавенджер-механизма моноцитов/макрофагов; 3) Разобщение eNOS и развитие дисфункции эндотелия. «+» — локусы стимуляции карбамилрованными липопротеинами. (По Frederik H. Verbrugge et al. (2015) с дополнениями)

ватуваюче 23 пацієнтів на гемодіалізі, показало перспективний потенціал терапії амінокислотами для зменшення карбамілювання у больних ХБП [16]. Такі змінення збільшувалися з течією часу, з ще більшим різницею між двома групами після 8 тижнів спостереження (15% проти 1%). Деякі вітаміни з протизапальними властивостями, такі як аскорбінова кислота, α -токоферол і лікопен також продемонстрували зменшення карбамілювання ЛПНП *in vitro* [6, 8]. Необхідні далі дослідження, щоб до-

казати їх ефективність у зменшенні карбамілювання *in vivo*.

Заключення

Гіперфосфатемія і карбамілювання білків у больних ХБП є додатковими факторами в патогенезі кардіоваскулярних ускладнень. Необхідні далі дослідження, щоб розробити нові терапевтичні стратегії для профілактики і лікування серцево-судинних захворювань при коморбідній патології у больних СД і ХБП.

Список використаної літератури

1. Топчий І.І. Змінення вмісту морфогенетичних білків FGF23 і Klotho збільшують ризик серцево-судинних подій. // Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. — 2016. — №2. — С. 28—33.
2. І.І. Топчий, А.Н. Кириєнко, Е.Н. Щенявська, Н.В. Ефімова, А.Н.Аболмасов. Показники порушення цілісності ендотелію при гострому коронарному синдромі у больних хронічною хворобою нирок //Острії і неотложні стани в практиці лікаря. — 2015. — №1. — С. 23—28.
3. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014 // Diabetes Care. — 2014. — V. 37. — Suppl 1. — P.14—80.
4. Arnlov, J., Carlsson, A.C., Sundstrom, J. et al. Higher fibroblast growth factor-23 increases the risk of all-cause and cardiovascular mortality in the community. //Kidney Int. — 2013. — V. 83. — P.160—166.
5. Berg A.H., Drechsler C., Wenger J. et al. Carbamylation of serum albumin as a risk factor for mortality in patients with kidney failure // Sci Transl Med. — 2013. — V.5: P. 175—179.
6. D'Apolito M. Urea-induced ROS cause endothelial dysfunction in chronic renal failure // Atherosclerosis. — 2015. — V.239(2). — P. 393—400.
7. Drechsler C. Kalim S., Wenger J., P. Suntharalingam. Protein carbamylation is associated with heart failure and mortality in diabetic patients with end-stage renal disease// Kidney Int. — 2015. — V. 87. — P. 1201—1208.
8. Duranton F, Depner T.A., Argilés À. The saga of two centuries of urea: Nontoxic toxin or vice versa? //Semin Nephrol. — 2014. — V. 34(2). — P. 87—96.
9. El-Gamal D, et al. The urea decomposition product cyanate promotes endothelial dysfunction.// Kidney Int. — 2014. — V.86. — P. 923—931.
10. Gallieni M., Pedone M. Left ventricular hypertrophy and serum phosphate in peritoneal dialysis patients// Kidney Int. — 2013. — V.84, P. 850.
11. Grabner A., Amaral A.P. Schramm K. et al. Activation of cardiac fibroblast growth factor receptor 4 causes left ventricular hypertrophy // Cell Metab. 2015; V.22. — P.1020—1032.
12. Gravesen E., Mace M.L., Hofman-Bang J., Olgaard K, Lewin E. Circulating FGF23 levels in response to acute changes in plasma Ca(2+) // Calcif Tissue Int. — 2014. — V. 95. — P. 46—53.
13. International Diabetes Federation. // IDF Diabetes Atlas. 7th Edition. — 2015. — 78 p.
14. Jimbo R., Kawakami-Mori F. Mu S. et al. Fibroblast growth factor 23 accelerates phosphate-induced vascular calcification in the absence of Klotho deficiency. // Kidney Int. — 2014. — V. 85. — P.1103—1111.
15. Kalim S., Karumanchi S.A., Thadhani R.I. et al. Protein carbamylation in kidney disease: pathogenesis and clinical implications //Am J Kidney Dis. — 2014. — V.64. — P. 793—803.
16. Kalim S, Ortiz G, Trottier CA et al. The effects of parenteral amino acid therapy on protein carbamylation in maintenance hemodialysis patients.// J Ren Nutr. — 2015. — advance online publication 5 March 2015; doi:10.1053/j.jrn.2015.01.019.
17. Lindberg K., Amin, R., Moe, O.W. et al. The kidney is the principal organ mediating klotho effects. //J Am Soc Nephrol. — 2014. — V. 25. — P. 2169—2175.
18. Liyanage T., Ninomiya T., Jha V. et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. // Lancet. — 2015. — V. 385. — P. 1975—1982.
19. Mendoza J. M., Isakova T., Cai X., Bayes L. Y., Faul C., Scialla J. Inflammation and elevated levels of fibroblast growth factor 23 are independent risk factors for death in chronic kidney disease.// Kidney Int. — 2017. — V. 91, I.3. — P. 711—719.
20. Mills, K.T., Xu, Y., Zhang, W. et al. A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010.// Kidney Int. — 2015. — V. 88. — P. 950—957.
21. Pietremont C, Gorisse L, Jaisson S et al. Chronic increase of urea leads to carbamylated proteins accumulation in tissues in a mouse model of CKD.// PLoS One [online]. — 2013. — V. — P. 82506.
22. Rebholz C.M., Grams, M.E., Coresh, J. et al. Serum fibroblast growth factor-23 is associated with incident kidney disease.// J Am Soc Nephrol. — 2015. — V. 26. — P.192—200.
23. Ruiz S., Pergola P.E., Zager R.A., Vaziri ND. Targeting the transcription factor Nrf2 to ameliorate oxidative stress and inflammation in chronic kidney disease. // Kidney Int. — 2013. — V.83. — P.1029—1041.
24. Tang W.H., Shrestha K., Wang Z. et al. Protein carbamylation in chronic systolic heart failure: relationship with renal impairment and adverse long-term outcomes.// J Card Fail. — 2013. — V. 19. — P. 219—224.
25. Taniguchi M., Fukagawa M., Fujii N. et al. Serum phosphate and calcium should be primarily and consistently controlled in prevalent hemodialysis patients. //Ther Apher Dial. — 2013. — V. 17. — P. 221—228.
26. Trivin C, et al. Glycated hemoglobin level and mortality in a nondiabetic population with CKD.// Clin J Am Soc Nephrol. — 2015. — V.10(6). — P. 957—964.
27. Yamada, S., Tokumoto, M., Tatsumoto, N. et al. Phosphate overload directly induces systemic inflammation and malnutrition as well as vascular calcification in uremia.// Am J Physiol Renal Physiol. — 2014. — V. 306. — P. 1418—1428.
28. Understanding Needs in Low and Middle Income Countries // Implementation Strategies Conference. Bangkok, Thailand.— June 18-21. — 2015.

29. Verbrugge F. H., Wilson W. H., T.L. Hazen. Protein carbamylation and cardiovascular disease// *Kidney Int.* — 2015. — V. 88. — P. 474—478.
30. Wheeler D. C. , Kasiske B.L. Statins for hemodialysis patients with diabetes? Long-term follow-up endorses the original conclusions of the 4D Study// *Kidney Int.* — 2016. — V. 89. — I.6. — P.1189—1191.
31. Wyatt C. M. , Drüeke T.B.. Fibroblast growth factor receptor 4: the missing link between chronic kidney disease and FGF23-induced left ventricular hypertrophy// *Kidney Int.* — 2016. — V. 89. — I.1. — P. 7—9.

Гіперфосфатемія і карбамілювання білків — фактори ризику розвитку серцево-судинних захворювань

Проф. І.І. Топчій

ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т.Малої НАМН України» м. Харків

В роботі представлені дані власних досліджень та наведені останні відомості про нові, нетрадиційні фактори ризику розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на хронічну хворобу нирок. Показано, що вміст FGF23 (одного з нових факторів ризику серцево-судинних ускладнень) у хворих на діабетичну нефропатію прямо корелює з рівнем гіперфосфатемії, а зменшення функціонального резерву нирок — з розвитком карбамілювання білків.

Ключові слова: гіперфосфатемія, карбамілювання білків, фактор росту фібробластів 23, серцево-судинні захворювання.

Hyperphosphatemia and karbamylation proteins — risk factors for cardiovascular disease

Prof. I.I.Topchii

GI «National Institute of Therapy named after L.T. Malaya Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv

The paper presents the data of their research and presented the latest information on new, non-traditional risk factors for cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. It is shown that the content of FGF23 (one of the new risk factors for cardiovascular complications) in patients with diabetic nephropathy directly adjusts the level of hyperphosphatemia and renal functional reserve decrease — with development karbamylation proteins.

Key Words: hyperphosphatemia, fibroblast growth factor 23, karbamylation proteins, cardiovascular diseases.

Контактна інформація: Топчій Іван Іванович, зав. відділом нефрології ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України». доктор мед. наук, професор. 61039, Харків, проспект Л.Т. Малої 2А. Тел. (057) 373-90-31

Стаття надійшла до редакції 23.03.2017 р.