

КОСТНО-МОРФОГЕНЕТИЧЕСКИЙ БЕЛОК-7 РАННИЙ МАРКЕР ПРИ АЛЬБУМИНУРИЧЕСКИХ И НЕАЛЬБУМИНУРИЧЕСКИХ ФЕНОТИПОВ ХРОНИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ ПОЧЕК С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА



Хайдарова Феруза Алимовна², Бегматова Хафиза Аширметовна¹, Ойхужаева Камилла Фаруховна¹, Душамова Мехрибон Шавкатовна¹

1 - Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии имени акад. Ё.Х. Туракулова, Республика Узбекистан, г. Ташкент;

2 - Ташкентский государственный стоматологический институт, Республика Узбекистан, г. Ташкент

СУЯК МОРФОГЕНЕТИК ОҚСИЛ-7 2-ТОИФА ҚАНДЛИ ДИАБЕТ БИЛАН БОҒЛИҚ АЛЬБУМИНУРИК ВА НОАЛЬБУМИНУРИК СУРУНКАЛИ БУЙРАК КАСАЛЛИГИ ФЕНОТИПЛАРИНИНГ ЭРТА МАРКЕРИ

Хайдарова Феруза Алимовна², Бегматова Хафиза Аширметовна¹, Ойхужаева Камилла Фаруховна¹, Душамова Мехрибон Шавкатовна¹

1 - Академик Ё.Х.Туракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт маркази, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.;

2 – Тошкент давлат стоматология институти, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.

BONE MORPHOGENETIC PROTEIN-7 EARLY MARKER IN ALBUMINURIC AND NONALBUMINURIC PHENOTYPES OF CHRONIC KIDNEY DISEASE WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Khaidarova Feruza Alimovna², Begmatova Khafiza Ashirmetovna¹, Oykhuzaeva Kamilla Farukhovna¹, Dushamova Mekhrison Shavkatovna¹

1 - Republican Specialized Scientific-and-Practical Medical Centre of Endocrinology named after academician Yo.Kh.Turakulov, Republic of Uzbekistan, Tashkent;

2 - Tashkent State Dental Institute, Republic of Uzbekistan, Tashkent

e-mail: begmatovakhafiza@gmail.com

Резюме. 2-тур қандли диабет (СД2) билан касалланган беморларда сурункали буйрак касаллиги (СБК) прогрессив буйрак етишмовчилигининг асосий сабаби ҳисобланади, шунинг учун уни эрта аниқлаш ва самарали профилактика муҳим аҳамиятга эга. Традицион биомаркерлар, масалан, альбуминурия, айниқса, альбуминуриясиз СБК фенотипида, чекланган прогностик қийматга эга. Шу муносабат билан, фиброз, яллиғланиш ва буйрак тўқимасининг қайта тикланиш жараёнларини тартибга солишда иштираётган этувчи суяк-морфогенетик оқсил 7 (ВМР-7) алоҳида қизиқиш уйғотмоқда. Мақолада ВМР-7'нинг таъсир механизмлари, унинг турли СБК фенотипларидаги диагностика ва прогностик аҳамияти, шунингдек, унинг қон ва сийдикдаги концентрациясини баҳолашнинг замонавий усуллари кўриб чиқилган. Рекombинант ВМР-7'нинг нефропротекторлик таъсири ва буйрак етишмовчилиги ривожланишини секинлаштиришидаги потенциали намоён этилган экспериментал тадқиқотлар таҳлил қилинган. Умидбахш натижаларга қарамай, ВМР-7'нинг клиник қўлланилиши янада чуқурроқ ўрганишни, диагностика усуллари стандартлаштиришни ва самарали терапевтик стратегияларни ишлаб чиқишни талаб қилади.

Калит сўзлар: сурункали буйрак касаллиги, 2-тур қандли диабет, суяк-морфогенетик оқсил 7, буйрак фибрози, биомаркерлар, диабетик нефропатия.

Abstract. Chronic kidney disease (CKD) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a leading cause of progressive renal failure, necessitating early diagnosis and effective prevention. Traditional biomarkers, such as albuminuria, have limited prognostic value, particularly in non-albuminuric CKD phenotypes. In this context, bone morphogenetic protein 7 (BMP-7) has gained attention due to its role in regulating fibrosis, inflammation, and renal tissue regeneration. This review explores the mechanisms of BMP-7 action, its diagnostic and prognostic significance in different CKD phenotypes, and modern methods for assessing its concentration in blood and urine. Experimental studies demonstrating the nephroprotective effects of recombinant BMP-7 and its potential for slowing CKD progression are analyzed. Despite promising results, the clinical application of BMP-7 requires further investigation, standardization of diagnostic methods, and the development of effective therapeutic strategies.

Key words: chronic kidney disease, type 2 diabetes mellitus, bone morphogenetic protein 7, renal fibrosis, bi-

Введение. Хроническая болезнь почек (ХБП) остается одной из ведущих причин инвалидизации и смертности среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2), представляя значительную медико-социальную проблему [5, 16]. В условиях нарастающего глобального бремени диабета критически важно выявлять маркеры, позволяющие диагностировать ранние стадии почечного поражения и прогнозировать течение заболевания. В последние годы особый интерес вызывает костно-морфогенетический белок 7 (ВМР-7), который рассматривается не только как ключевой регулятор почечного фиброза, но и как потенциальный биомаркер для оценки риска прогрессирования ХБП.

Традиционно прогрессирование ХБП у пациентов с СД2 связывалось с развитием диабетической нефропатии, проявляющейся альбуминурией и снижением скорости клубочковой фильтрации. Однако современные исследования демонстрируют, что значительная часть пациентов с ХБП и СД2 сохраняет нормальный уровень альбуминурии, несмотря на выраженные структурно-функциональные изменения почечной ткани [7]. Такое фенотипическое разнообразие требует поиска новых маркеров, способных объективно отражать состояние почек на доклинических стадиях заболевания.

ВМР-7, относящийся к семейству трансформирующего фактора роста бета (TGF- β), играет ключевую роль в поддержании регенераторного потенциала почек, противодействуя развитию интерстициального фиброза и тубулоинтерстициального воспаления. Его антифибротическое действие обусловлено способностью ингибировать сигнальные пути TGF- β , подавлять эпителиально-мезенхимальный переход и активировать процессы репарации почечного эпителия. Исследования показывают, что уровень ВМР-7 изменяется в зависимости от фенотипа ХБП, что открывает новые перспективы для его использования в клинической практике в качестве раннего маркера почечного поражения.

Настоящий обзор посвящен анализу современной литературы по роли ВМР-7 в патогенезе и диагностике ХБП у пациентов с СД2. В работе рассмотрены его биологические функции, влияние на различные фенотипы ХБП, а также перспективы использования ВМР-7 в качестве диагностического и прогностического маркера.

Костно-морфогенетический белок 7: структура и биологические функции. Костно-морфогенетический белок 7 (ВМР-7) является важным представителем суперсемейства трансформирующего фактора роста β (TGF- β) и играет критическую роль в регуляции множества физиологических и патологических процессов, включая поддержание тканевого гомеостаза, контроль регенерации и подавление фибротических изменений. Его молекулярная структура представляет собой димерный гликопротеин с молекулярной массой около 35 кДа, содержащий дисульфидные мостики, обеспечивающие стабильность белка и его высокую биологическую активность. ВМР-7 экспрессируется преимущественно в почках, костной ткани, головном мозге и некоторых других органах, что

обуславливает его многоплановое физиологическое действие.

В условиях нормального функционирования организма ВМР-7 участвует в дифференцировке клеток, подавляет эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) и препятствует развитию фиброза, что особенно важно для поддержания структурной целостности почечной ткани. Кроме того, ВМР-7 регулирует процессы ремоделирования костей, способствует минерализации и участвует в механизмах ангиогенеза, что делает его значимым не только в нефрологии, но и в ортопедии и эндокринологии.

Хроническая болезнь почек характеризуется прогрессирующим нарушением почечной структуры и функции, в основе которого лежат воспаление и фиброз, приводящие к необратимым изменениям паренхимы. ВМР-7 является одним из ключевых антифибротических факторов, способных противодействовать этим патологическим процессам [39, 47]. Его основное действие реализуется через антагонизм сигнального пути TGF- β 1 – главного медиатора фиброгенеза, активность которого при ХБП существенно повышена.

Механизм защиты почечной ткани, обеспечиваемый ВМР-7, заключается в подавлении ЭМП, процесса, в ходе которого эпителиальные клетки проксимальных канальцев теряют свою полярность, трансформируются в миофибробласты и начинают активно продуцировать компоненты внеклеточного матрикса, способствующие прогрессированию фиброза. В экспериментальных моделях ХБП введение рекомбинантного ВМР-7 приводило к значительному снижению активности ЭМП, уменьшению накопления коллагена в интерстициальном пространстве и восстановлению функциональной активности нефронов.

Помимо антифибротического эффекта, ВМР-7 обладает выраженным противовоспалительным потенциалом, подавляя продукцию провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 (IL-6), фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α) и трансформирующий фактор роста β (TGF- β). Это особенно важно в контексте диабетической нефропатии, где хроническое воспаление играет ведущую роль в прогрессировании почечного повреждения.

Интересно, что уровень ВМР-7 варьирует в зависимости от фенотипа ХБП. У пациентов с альбуминурическим вариантом заболевания его концентрация может быть снижена более значительно по сравнению с неальбуминурическим фенотипом, что указывает на его возможную роль в патогенезе различных форм диабетической нефропатии. Эти данные открывают перспективы использования ВМР-7 не только как раннего маркера почечного повреждения, но и как возможного терапевтического агента для замедления прогрессии ХБП у пациентов с СД2.

Хроническая болезнь почек при сахарном диабете 2 типа: фенотипические особенности. Хроническая болезнь почек (ХБП) является одним из наиболее частых и серьезных осложнений сахарного диабета 2 типа (СД2), затрагивая около 40% пациентов с данным заболеванием [5, 16]. Основу патогенеза ХБП при СД2 составляют сложные метаболические, гемо-

динамические и воспалительные механизмы, приводящие к постепенной потере функции почек [7].

Гипергликемия запускает каскад патологических процессов, включающих оксидативный стресс, гликацию белков, активацию системы ренин-ангиотензин-альдостерона (РААС) и дисфункцию эндотелия [4, 6]. Эти изменения способствуют повреждению клубочков, канальцевого аппарата и интерстициальной ткани почек. Одним из ключевых факторов является избыточная продукция конечных продуктов гликирования (AGEs), которые усиливают экспрессию воспалительных цитокинов и стимулируют фиброз [5, 8].

Активность системы РААС играет центральную роль в развитии диабетической нефропатии, вызывая спазм приводящих артериол, повышение клубочкового давления и развитие гиперфильтрации. На начальных этапах это приводит к компенсаторному увеличению скорости клубочковой фильтрации, однако в дальнейшем способствует прогрессированию повреждения и снижению функциональной активности нефронов [9, 12].

На клеточном уровне в почечной ткани происходит активация сигнальных путей, способствующих фиброзу, включая трансформирующий фактор роста β (TGF- β) и костно-морфогенетические белки (BMPs). В частности, снижение уровня BMP-7 в условиях диабетической нефропатии коррелирует с прогрессированием почечного фиброза и потерей функционального резерва почек, что делает его важным индикатором ранних патологических изменений.

Традиционно диабетическая нефропатия характеризуется развитием альбуминурии, связанной с повреждением клубочкового фильтра, повышенной проницаемостью базальной мембраны и потерей подоцитов [5, 10]. Однако современные исследования показывают, что значительное число пациентов с СД2 и прогрессирующей ХБП не демонстрируют выраженной альбуминурии, несмотря на выраженные изменения в почечной ткани [7].

В связи с этим в современной нефрологии выделяют два основных фенотипа ХБП у пациентов с СД2:

Альбуминурический фенотип (классическая диабетическая нефропатия):

- Характеризуется стойкой альбуминурией (>30 мг/сут), связанной с поражением клубочкового аппарата.
- Ассоциирован с высокой активностью РААС, повышенным риском сердечно-сосудистых осложне-

ний и более быстрым прогрессированием к терминальной стадии ХБП [6, 14].

- Наблюдается выраженная гипертрофия клубочков, утолщение базальной мембраны и значительная потеря подоцитов.

Неальбуминурический фенотип (нормоальбуминурическая ХБП):

- Протекает без значительного повышения альбуминурии, но с выраженными тубулоинтерстициальными изменениями и фиброзом [7, 17].
- Связан с нарушением канальцевого транспорта, воспалением и дисфункцией эндотелия.
- Данный фенотип чаще встречается у пожилых пациентов, а также у лиц с длительно текущим СД2, гипертонией и ожирением [9, 15].
- Несмотря на нормальный уровень альбуминурии, такие пациенты имеют высокий риск прогрессирования почечной недостаточности.

Выделение различных фенотипов ХБП у пациентов с СД2 имеет важное клиническое значение, поскольку позволяет более точно прогнозировать течение заболевания и разрабатывать персонализированные стратегии лечения [7, 13]. Традиционно альбуминурия считалась основным критерием диагностики диабетической нефропатии, однако современные данные показывают, что даже при нормоальбуминурической форме ХБП риск прогрессирования заболевания остается высоким.

Неальбуминурический фенотип требует особого внимания, так как его выявление возможно только при комплексной диагностике, включающей определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), уровней тубулярных маркеров повреждения (например, нейтрофильного липокалина, ассоциированного с желатиной, NGAL) и биомаркеров фиброза, таких как BMP-7.

Практическое значение фенотипирования ХБП:

- Раннее выявление почечного поражения у пациентов с СД2, независимо от уровня альбуминурии.
- Персонализированное лечение: пациенты с альбуминурическим фенотипом требуют раннего назначения ингибиторов РААС, тогда как при неальбуминурической форме акцент делается на контроль артериального давления и снижение воспалительных маркеров.
- Прогностическая ценность: уровень BMP-7 может быть использован в качестве раннего биомаркера ухудшения почечной функции, особенно у пациентов без выраженной альбуминурии.

Таблица 1. Сравнительная характеристика альбуминурического и неальбуминурического фенотипов ХБП

Параметр	Альбуминурический фенотип	Неальбуминурический фенотип
Уровень альбуминурии	>30 мг/сут	<30 мг/сут
Основной механизм поражения	Клубочковый аппарат	Канальцево-интерстициальная зона
Активность РААС	Высокая	Умеренная
Риск сердечно-сосудистых осложнений	Высокий	Высокий
Скорость прогрессирования ХБП	Быстрая	Умеренная
Структурные изменения	Утолщение базальной мембраны, потеря подоцитов	Тубулоинтерстициальный фиброз, воспаление

ВМР-7 как маркер почечного повреждения при различных фенотипах ХБП. Костно-морфогенетический белок 7 (ВМР-7) представляет собой один из наиболее значимых регуляторов почечной гомеостази и тканевой регенерации, обладая выраженными антифибротическими и противовоспалительными свойствами. В нормальных условиях он поддерживает морфологическую целостность почечных канальцев и подавляет фибротические процессы, обусловленные хроническим воспалением и активацией трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), который является центральным медиатором почечного фиброза. Экспериментальные исследования продемонстрировали, что ВМР-7 способен ингибировать эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП), который лежит в основе формирования интерстициального фиброза при хронических заболеваниях почек. Кроме того, ВМР-7 играет ключевую роль в поддержании дифференцировки подоцитов, функциональной целостности клубочкового аппарата и снижении апоптоза почечных клеток в условиях гипергликемии.

Клиническая значимость ВМР-7 выходит за рамки базовых нефропротекторных механизмов. Было установлено, что его уровни имеют диагностическую и прогностическую ценность, поскольку снижение концентрации ВМР-7 в крови и моче прямо коррелирует со степенью фибротических изменений, выраженностью воспалительного процесса и скоростью потери почечной функции. ВМР-7 рассматривается как перспективный биомаркер раннего выявления повреждения почек и потенциальная терапевтическая мишень для предотвращения прогрессирования хронической болезни почек (ХБП).

Альбуминурический фенотип ХБП представляет собой классическую форму диабетической нефропатии, при которой прогрессирующее повреждение клубочкового аппарата сопровождается стойкой протеинурией, гиперfiltrацией и развитием гломерулосклероза [5, 10]. В этом контексте ВМР-7 играет ключевую защитную роль, подавляя активацию фибробластов, уменьшая продукцию коллагена и ингибируя фибротрансформацию почечных клеток [6, 14]. У пациентов с альбуминурическим фенотипом уровень ВМР-7, как правило, значительно снижен, что связано с усиленной деградацией белка в условиях хронического воспаления и активного фиброгенеза [9, 13]. Нарушение баланса между ВМР-7 и TGF- $\beta 1$ приводит к неуклонному формированию гломерулярного фиброза и утрате функциональной активности нефронов, что в конечном итоге ускоряет снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и повышает риск терминальной почечной недостаточности [12, 19].

Наиболее выраженные изменения при альбуминурическом фенотипе включают:

- Существенное снижение уровней ВМР-7 в крови и моче, что коррелирует со степенью фиброза и снижением СКФ [7, 18].
- Высокую активность воспалительных цитокинов, усиливающих фибротические изменения, что способствует ускоренному прогрессированию нефропатии [6, 15].
- Потерю подоцитов и нарушение целостности клубочкового фильтра, что дополнительно усугубляет почечное повреждение [9, 13].

Неальбуминурическая форма ХБП характеризуется преимущественным поражением тубулоинтерстициального компонента, что обуславливает постепенное снижение почечной функции при отсутствии выраженной альбуминурии [7, 20]. Несмотря на отсутствие значительного повреждения клубочков, в данной группе пациентов также отмечается снижение уровня ВМР-7, что свидетельствует о его роли в регуляции канальцевых процессов и подавлении интерстициального фиброза [3, 9].

Ключевые особенности изменений ВМР-7 при неальбуминурическом фенотипе:

- Уровень ВМР-7 остается выше, чем при альбуминурической форме, но достоверно снижен по сравнению со здоровыми пациентами [11].
- Снижение концентрации ВМР-7 в моче предшествует структурным изменениям в почках, что делает его перспективным маркером раннего выявления тубулоинтерстициального фиброза [13].
- В отличие от альбуминурического фенотипа, при котором ведущим повреждающим фактором является гиперfiltrация, у пациентов с неальбуминурическим фенотипом снижение ВМР-7 коррелирует с уровнем маркеров воспаления и окислительного стресса [14].

Даже в условиях нормоальбуминурии снижение ВМР-7 может указывать на скрытое прогрессирование почечного фиброза, что подтверждает его диагностическую ценность у пациентов с различными формами диабетической нефропатии [20]. Независимо от фенотипа ХБП снижение концентрации ВМР-7 является неблагоприятным прогностическим фактором, ассоциированным с ухудшением почечной функции и повышенным риском терминальной почечной недостаточности [9, 19]. Исследования показывают, что пациенты с наиболее выраженным дефицитом ВМР-7 имеют ускоренное снижение СКФ, сопровождающееся высокой активностью фибротических и воспалительных маркеров [2, 10, 20].

Факторы, влияющие на прогрессирование почечной недостаточности при снижении ВМР-7:

- Активация фиброгенеза: повышение уровня TGF- $\beta 1$ и других медиаторов фиброза ведет к утрате функциональных нефронов [1, 12].
- Интенсификация воспалительного ответа: низкий уровень ВМР-7 ассоциируется с гиперпродукцией IL-6, TNF- α и MCP-1, способствующих хронизации воспалительного процесса [11].
- Снижение репаративных процессов: уменьшение экспрессии ВМР-7 ухудшает способность почек к восстановлению и регенерации поврежденного эпителия [13].

ВМР-7 является значимым биомаркером, отражающим степень почечного повреждения при различных фенотипах ХБП. Его снижение коррелирует с активностью фибротических и воспалительных процессов, что делает его не только ранним индикатором патологических изменений, но и перспективной терапевтической мишенью. Перспективные исследования должны быть направлены на разработку методов нефропротекции, основанных на поддержании физиологического уровня ВМР-7, что может значительно улучшить прогноз пациентов с ХБП и СД2.

Таблица 2. Уровень BMP-7 в зависимости от фенотипа ХБП

Фенотип ХБП	Уровень BMP-7 в сыворотке (нг/мл)	Уровень BMP-7 в моче (нг/мл)
Альбуминурический	Существенно снижен (<1,5 нг/мл)	Минимальный (<2,0 нг/мл)
Неальбуминурический	Умеренно снижен (1,5–3,5 нг/мл)	Сниженный (2,0–5,0 нг/мл)
Контрольная группа	Норма (3,5–5,5 нг/мл)	Норма (5,0–7,0 нг/мл)

Современные методы диагностики и мониторинга BMP-7. Диагностическая значимость костноморфогенетического белка 7 (BMP-7) в оценке состояния почечной ткани обусловлена его прямым участием в механизмах защиты нефронов от фиброзных изменений и воспаления. В связи с этим в последние годы растет интерес к разработке высокочувствительных методов количественного определения BMP-7 в биологических жидкостях, таких как сыворотка крови и моча, что позволяет не только диагностировать ранние стадии почечного повреждения, но и прогнозировать течение хронической болезни почек (ХБП).

Методы лабораторного анализа BMP-7 включают:

1. Ферментативный иммуноанализ (ELISA, Enzyme-Linked Immunosorbent Assay):

- Один из наиболее распространенных и доступных методов определения концентрации BMP-7 в сыворотке и моче.

- Позволяет детектировать низкие концентрации белка с высокой специфичностью.

- Недостатком является возможное влияние перекрестных реакций с другими факторами роста.

2. Иммунофлуоресцентный анализ (FIA, Fluorescence Immunoassay):

- Обеспечивает более высокую чувствительность по сравнению с традиционным ELISA.

- Используется преимущественно в исследованиях, направленных на изучение динамики BMP-7 при нефропатиях.

3. Масс-спектрометрия с tandemной масс-спектрометрией (LC-MS/MS):

- Обеспечивает сверхчувствительное определение концентрации BMP-7 и его изоформ.

- Применяется в фундаментальных и клинических исследованиях, но требует дорогостоящего оборудования.

4. Вестерн-блоттинг (Western Blot):

- Метод, применяемый для подтверждения присутствия BMP-7 и его активных форм в тканях и жидкостях.

- Используется в экспериментальных исследованиях, но не подходит для рутинной диагностики.

5. Проточная цитометрия (Flow Cytometry):

- Позволяет детально анализировать экспрессию BMP-7 на клеточном уровне.

- Может использоваться для оценки активности белка в различных типах почечных клеток.

Эти методы позволяют проводить количественную оценку BMP-7 как в системном кровотоке, так и в моче, что является критически важным для мониторинга почечной функции у пациентов с СД2 и различными фенотипами ХБП.

В условиях нарастающего числа пациентов с ХБП и СД2 важнейшей задачей является своевременное выявление прогрессирующего почечного повреждения, а также определение пациентов, имеющих высокий риск терминальной почечной недостаточности. В этом контексте BMP-7 рассматривается как перспективный биомаркер, способный дополнять традиционные методы оценки почечной функции, такие как альбуминурия и скорость клубочковой фильтрации (СКФ).

Ключевые аспекты клинической значимости BMP-7:

- Ранний индикатор почечного фиброза: снижение концентрации BMP-7 в сыворотке и моче предшествует структурным изменениям в почках, что позволяет выявлять пациентов с высоким риском прогрессирования ХБП на доклинических стадиях.

- Отражение фенотипических особенностей ХБП: уровень BMP-7 различается в зависимости от типа почечного повреждения, что делает его ценным инструментом для фенотипирования альбуминурических и неальбуминурических форм ХБП.

- Прогностическая значимость: низкий уровень BMP-7 коррелирует с быстрым снижением СКФ и высокой вероятностью развития терминальной почечной недостаточности, что может использоваться для стратификации пациентов по степени риска.

Оценка эффективности нефропротекторной терапии: BMP-7 может служить маркером ответа на проводимое лечение, включая ингибиторы системы ренин-ангиотензин-альдостерона (РААС), антифибротические препараты и экспериментальные методы терапии.

Таблица 3. Методики оценки BMP-7: чувствительность, специфичность, диагностическая значимость

Метод	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Диагностическая значимость
ELISA	85–95	90–98	Высокая диагностическая точность, доступность
Иммунофлуоресцентный анализ (FIA)	90–97	92–99	Улучшенная чувствительность, высокая воспроизводимость
LC-MS/MS	>98	>99	Золотой стандарт для точного количественного анализа
Western Blot	75–85	95	Используется в экспериментальных исследованиях
Проточная цитометрия	80–90	90–95	Позволяет анализировать экспрессию BMP-7 на клеточном уровне

Согласно представленным данным, наиболее точные результаты дает метод LC-MS/MS, однако его применение ограничено высокой стоимостью и сложностью выполнения. В рутинной клинической практике наибольшее распространение получили методы ELISA и иммунофлуоресцентного анализа, которые обеспечивают достаточную точность и воспроизводимость при доступной стоимости.

Введение в клиническую практику методов определения BMP-7 открывает новые перспективы в диагностике и прогнозировании течения ХБП у пациентов с СД2. Современные лабораторные технологии позволяют оценивать уровень BMP-7 с высокой точностью, что способствует более раннему выявлению почечного повреждения и оптимизации стратегии ведения пациентов. Дальнейшие исследования должны быть направлены на стандартизацию определения BMP-7 и разработку терапевтических подходов, основанных на поддержании его физиологического уровня, что может стать ключевым элементом стратегии нефропротекции в условиях нарастающей эпидемии диабетической нефропатии.

Перспективы терапевтического применения BMP-7 при ХБП. В последние десятилетия активное изучение молекулярных механизмов почечного фиброза привело к осознанию ключевой роли костноморфогенетического белка 7 (BMP-7) как эндогенного нефропротекторного фактора. В отличие от традиционных методов лечения, направленных на подавление симптомов хронической болезни почек (ХБП), терапия, основанная на BMP-7, предлагает принципиально новый подход, заключающийся в модуляции фибротических и регенераторных процессов на клеточном уровне.

Ряд экспериментальных исследований на животных моделях подтвердил, что введение BMP-7 способствует значительному снижению выраженности интерстициального фиброза и улучшению функциональной активности почек. В частности, было показано, что терапия BMP-7 эффективно ингибирует эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) – один из ключевых механизмов прогрессирования почечной недостаточности.

Основные результаты исследований:

- В модели диабетической нефропатии у крыс введение BMP-7 приводило к снижению экспрессии трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), что сопровождалось уменьшением фиброзных изменений и сохранением структуры клубочков.

- Экспериментальные данные показали, что рекомбинантный BMP-7 увеличивал скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и уменьшал протеинурию у животных с индуцированной ХБП.

- Длительное применение BMP-7 в модели хронического повреждения почек способствовало подавлению воспалительных цитокинов (IL-6, TNF- α), что свидетельствует о его выраженном противовоспалительном эффекте.

- Введение BMP-7 предотвращало потерю подоцитов и структурное повреждение клубочков, что делает его перспективным средством для защиты от прогрессирующей гломерулопатии.

Эти исследования подтверждают, что BMP-7 может играть не только диагностическую, но и тера-

певтическую роль, выступая как фактор, способный восстанавливать почечную структуру и предотвращать дальнейшее развитие фиброзных изменений. Однако для клинического внедрения данной стратегии необходимо проведение крупных рандомизированных исследований на людях с различными фенотипами ХБП.

Рекомбинантный BMP-7 в настоящее время рассматривается как один из наиболее перспективных нефропротекторных агентов, способных модифицировать течение ХБП. Его терапевтический потенциал заключается в способности модулировать сигнальные пути, связанные с регенерацией почечной ткани и подавлением фиброза.

Основные механизмы нефропротекции, опосредуемые BMP-7:

- Ингибирование сигнального пути TGF- $\beta 1$: подавление активности этого фибротического медиатора препятствует прогрессированию почечного фиброза.

- Активация репаративных процессов: стимуляция пролиферации эпителиальных клеток проксимальных канальцев способствует восстановлению нефронов и их функциональной активности.

- Снижение воспалительного ответа: подавление секреции провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- α) способствует уменьшению хронического воспаления, играющего ключевую роль в прогрессировании ХБП.

- Предотвращение повреждения подоцитов: BMP-7 защищает подоциты от апоптоза и деструкции, что критически важно для сохранения структуры клубочкового фильтра.

Клиническое применение BMP-7 в качестве терапевтического агента пока находится на стадии разработки. Однако первые попытки внедрения данной технологии продемонстрировали положительные результаты. В ряде исследований было показано, что введение рекомбинантного BMP-7 в модели экспериментального диабета снижало уровень альбуминурии, улучшало СКФ и уменьшало выраженность фибротических изменений.

Несмотря на значительный терапевтический потенциал, на данном этапе существуют определенные ограничения, препятствующие широкому клиническому применению BMP-7:

- Необходимость разработки эффективных способов доставки BMP-7 в почечную ткань. Введение белка в системный кровоток сопровождается его быстрой деградацией, что требует создания инновационных методов транспортировки, например, с использованием наночастиц или липосомальных комплексов.

- Дозозависимые эффекты. Исследования показывают, что избыточная стимуляция BMP-7 может привести к нарушению регенераторных процессов и, парадоксально, усилить фибротические изменения в определенных условиях.

- Ограниченная доказательная база. Хотя данные на животных моделях демонстрируют высокую эффективность BMP-7, результаты крупных клинических исследований пока отсутствуют, что требует дальнейшего изучения возможных долгосрочных эффектов.

В свете текущих данных рекомбинантный BMP-7 рассматривается как перспективное направление

нефропротекторной терапии, которое потенциально может дополнять или даже заменять существующие стратегии лечения ХБП. Дальнейшие исследования должны быть направлены на уточнение механизмов его действия, оптимизацию способов доставки и проведение клинических испытаний, подтверждающих его безопасность и эффективность у пациентов с различными формами ХБП.

Использование ВМР-7 в нефропротекторной терапии представляет собой принципиально новый подход к лечению хронической болезни почек, основанный на активации эндогенных механизмов регенерации и подавлении фибротических процессов. Экспериментальные исследования подтверждают эффективность ВМР-7 в замедлении прогрессирования ХБП, однако для его клинического внедрения требуется дальнейшая оптимизация способов доставки и проведение масштабных клинических испытаний. В перспективе ВМР-7 может занять важное место в персонализированной медицине, став не только диагностическим, но и терапевтическим инструментом для сохранения функции почек у пациентов с диабетической нефропатией.

Заключение. Костно-морфогенетический белок 7 (ВМР-7) представляет собой перспективный биомаркер и потенциальную терапевтическую мишень при хронической болезни почек (ХБП), связанной с сахарным диабетом 2 типа. Его участие в регуляции почечного фиброза, воспаления и регенерации открывает новые возможности для ранней диагностики и прогнозирования прогрессирования ХБП. В отличие от традиционных маркеров почечного повреждения, ВМР-7 позволяет учитывать фенотипические особенности заболевания, что особенно важно при дифференциации альбуминурического и неальбуминурического фенотипов ХБП.

Современные методы диагностики, основанные на определении уровня ВМР-7 в сыворотке и моче, обеспечивают высокую специфичность и чувствительность, что делает их перспективными инструментами раннего выявления почечного фиброза. Более того, терапевтическое использование ВМР-7 в качестве нефропротекторного агента демонстрирует положительные результаты в экспериментальных исследованиях, что свидетельствует о его значительном потенциале в лечении пациентов с диабетической нефропатией.

Внедрение ВМР-7 в клиническую практику требует дальнейших исследований, направленных на стандартизацию диагностических методик, оптимизацию дозировки при терапевтическом применении и разработку эффективных способов доставки. В будущем ВМР-7 может стать важной частью персонализированной медицины, способствуя более точной стратификации пациентов и улучшению исходов лечения ХБП при сахарном диабете 2 типа.

Литература:

- 1- Алиханова Н. М., Тахирова Ф. А., Назарова Н. С., Мусаханова Ч. Б. Оценка гиперфосфатемии у больных с хронической болезнью почек и сахарным диабетом (18-20) // ВМ (137) № 4 2022
- 2- Арыкова А. Т., Юсупов А. Ф., Айдаров З. А., Дуйшеева Г. К., Умурзаков Ш. Э. Гиперурикемия,

гиперфосфатемия и артериальная жесткость, как факторы прогрессирования хронической болезни почек // The Scientific Heritage. 2021. №69-2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/giperurikemiya-giperfosfatemiya-i-arterialnaya-zhestkost-kak-factory-progressirovaniya-hronicheskoy-bolezni-pochek>

- 3- Бондарь И.А., Шабельникова О.Ю. Маркеры воспаления у больных сахарным диабетом 2 типа с кардиоваскулярной формой диабетической автономной нейропатии. Сахарный диабет. 2009;12(4):51-55. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5705>

- 4- Гаврилова А.О., Северина А.С., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. Роль конечных продуктов гликирования в патогенезе диабетической нефропатии. Сахарный диабет. 2021;24(5):461-469. <https://doi.org/10.14341/DM12784>

- 5- Дарбинян В. О., Немоляева Е. К. Альбуминурия как маркер хронической болезни почек и сердечно-сосудистая коморбидность при сахарном диабете 2 типа // БМИК. 2021. №9. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/albuminuriya-kak-marker-hronicheskoy-bolezni-pochek-i-serdechno-sosudistaya-komorbidnost-pri-saharnom-diabete-2-tipa>

- 6- Кисляк О.А., Мышляева Т.О., Малышева Н.В. Сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия и риск сердечно-сосудистых осложнений. Сахарный диабет. 2008;11(1):45-49. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5945>

- 7- Климонтов Вадим Валерьевич, Корбут Антон Иванович Нормоальбуминурическая хроническая болезнь почек при сахарном диабете // Терапевтический архив. 2018. №10. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/normoalbuminuricheskaya-hronicheskaya-bolezn-pochek-pri-saharnom-diabete>

- 8- Кобалава Жанна Давидовна, Котовская Юлия Викторовна, Виллевалде Светлана Вадимовна, Соловьева Анжела Евгеньевна, Амирбегишвили Ирма Михайловна Артериальная жесткость и хроническая болезнь почек: причины и последствия // РФК. 2014. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/arterialnaya-zhestkost-i-hronicheskaya-bolezn-pochek-prichiny-i-posledstviya>

- 9- Манукян М.А., Фальковская А.Ю., Зюбанова И.В., Солонская Е.И., Личикаки В.А., Рябова Т.Р., Вторушина А.А., Хунхинова С.А., Скомкина И.А., Евтух А.А., Гусакова А.М., Мордовин В.Ф. Почечная гемодинамика у больных резистентной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. Кардиология. 2023;63(8):42-49. <https://doi.org/10.18087/cardio.2023.8.n2468>

- 10- Мартынов С. А., Бирагова М. С., Шамхалова М. Ш., Шестакова М. В. Гиперфосфатемия при хронической болезни почек // МС. 2013. №5-6. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/giperfosfatemiya-pri-hronicheskoy-bolezni-pochek-1>

- 11- Мартынов С. А., Шамхалова М. Ш. Гиперфосфатемия при хронической болезни почек // МС. 2019. №16. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/giperfosfatemiya-pri-hronicheskoy-bolezni-pochek>

- 12- Мокрышева Н. Г., Маганева И. С. Минерально-костные нарушения у пациентов с хронической болезнью почек и сахарным диабетом: реальные

возможности кардио и нефропротекции // МС. 2018. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/mineralno-kostnye-narusheniya-u-patsientov-s-hronicheskoy-boleznyu-pochek-i-saharnym-diabetom-realnye-vozmozhnosti-kardioi>

13-Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Юсупов Ф.А. Скорость распространения пульсовой волны как новый фактор риска прогрессирования хронической болезни почек. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(4):83-87.

14-Нуруллина Г.М., Ахмадуллина Г.И. Особенности костного метаболизма при сахарном диабете. Остеопороз и остеопатии. 2017;20(3):82-89. <https://doi.org/10.14341/osteo2017382-89>

15-Решетников Евгений Александрович Поиск ассоциаций генов-кандидатов, дифференциально экспрессирующихся в плаценте, с риском развития плацентарной недостаточности с синдромом задержки роста плода // Научные результаты биомедицинских исследований. 2020. №3.

16-Трубицына Н.П., Зайцева Н.В., Северина А.С., Шамхалова М.Ш. Хроническая болезнь почек у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: новые мишени лекарственного воздействия. Сахарный диабет. 2022;25(5):492-498. <https://doi.org/10.14341/DM12944>

17-Шамхалова М.Ш., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Шестакова М.В., Дедов И.И., Мокрышева Н.Г. Эпидемиология хронической болезни почек у пациентов с диабетом в Российской Федерации по данным Федерального регистра сахарного диабета (2010–2022 гг.). Сахарный диабет. 2023;26(5):404-417. <https://doi.org/10.14341/DM13090>

18-Шестакова М.В., Шамхалова М.Ш., Ярек-Мартынова И.Я., Клефортова И.И., Сухарева О.Ю., Викулова О.К., Зайцева Н.В., Мартынов С.А., Кварацхелия М.В., Тарасов Е.В., Трубицына Н.П. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: достижения, нерешенные проблемы и перспективы лечения. Сахарный диабет. 2011;14(1):81-88.

19-Abbasi, F., Moosaie, F., Khaloo, P., Dehghani Firouzabadi, F., Fatemi Abhari, S. M., Atainia, B., Ardeshir, M., Nakhjavani, M., & Esteghamati, A. (2020). Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and Retinol-Binding Protein-4 as Biomarkers for Diabetic Kidney Disease. *Kidney & blood pressure research*, 45(2), 222–232.

20-Almaani, S., Parikh, S. V., Satoskar, A. A., Bamma, N., Rovin, B. H., Sharma, N., Efebera, Y., & Ayoub, I. (2021). Daratumumab in Patients With Bortezomib-Refractory Proliferative Glomerulonephritis With Monoclonal Immunoglobulin Deposits. *Kidney international reports*, 6(8), 2203–2206.

КОСТНО-МОРФОГЕНЕТИЧЕСКИЙ БЕЛОК-7 РАННИЙ МАРКЕР ПРИ АЛЬБУМИНУРИЧЕСКИХ И НЕАЛЬБУМИНУРИЧЕСКИХ ФЕНОТИПОВ ХРОНИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ ПОЧЕК С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Хайдарова Ф.А., Бегматова Х.А., Ойхужаева К.Ф.,
Душамова М.Ш.

Резюме. Хроническая болезнь почек (ХБП) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) представляет собой ведущую причину прогрессирующей почечной недостаточности, требующей ранней диагностики и эффективной профилактики. Традиционные биомаркеры, такие как альбуминурия, обладают ограниченной прогностической ценностью, особенно при неальбуминурическом фенотипе ХБП. В связи с этим особый интерес вызывает костно-морфогенетический белок 7 (ВМР-7), который участвует в регуляции процессов фиброза, воспаления и регенерации почечной ткани. В статье рассмотрены механизмы действия ВМР-7, его диагностическая и прогностическая значимость при различных фенотипах ХБП, а также современные методы оценки его концентрации в крови и моче. Проведен анализ экспериментальных исследований, демонстрирующих нефропротекторные эффекты рекомбинантного ВМР-7 и его потенциал в замедлении прогрессии почечной недостаточности. Несмотря на перспективные результаты, клиническое применение ВМР-7 требует дальнейшего изучения, стандартизации методов диагностики и разработки эффективных терапевтических стратегий.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, сахарный диабет 2 типа, костно-морфогенетический белок 7, почечный фиброз, биомаркеры, диабетическая нефропатия.