

ИММУНОЛОГИЯ

© МУРКАМИЛОВ И.Т., 2022

Муркамилов И.Т.^{1,2}

ДВУНАПРАВЛЕННОЕ ВЛИЯНИЕ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ И СНИЖЕНИЯ СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

¹Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева, 720020, город Бишкек, Кыргызстан;

²ГОУ ВПО Кыргызско-Российский славянский университет, 720000, город Бишкек, Кыргызстан

Цель исследования – оценить взаимосвязь между цитокиновым профилем, С-реактивным белком (СРБ), фибриногеном крови и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) у больных хронической болезнью почек. В исследовании приняли участие лица (n=816) с хронической болезнью почек (ХБП) с 1-й по 5-ю стадиями заболевания, в возрасте от 20 до 76 лет. Соотношение мужчин и женщин составило 48% и 52%, соответственно. Всем обследованным лицам проведено комплексное клинико-лабораторное исследование с оценкой концентрации интерлейкинов (IL, IL-10, IL-6, TNFα) и белков острой фазы воспаления (С-реактивный белок, фибриноген) крови. Категории ХБП оценивали по значению СКФ, которая рассчитывалась по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). У лиц с ХБП достоверно высокие концентрации IL-10 и IL-6 отмечались на 3б стадии заболевания. Величина систолического артериального давления, медиана содержания TNFα, фибриногена крови и число лиц с высоким значением СРБ были существенно выше на 4-й стадии ХБП. Статистически значимая корреляционная взаимосвязь выявлялась между показателем расчетной СКФ с уровнем IL-6, СРБ, фибриногена крови на 2-й стадии заболевания и концентрацией IL-10 на 3б стадии и TNFα на 4-й стадии ХБП. На начальной стадии ХБП отмечается достоверная взаимосвязь между снижением расчетной СКФ и увеличением уровня IL-6, IL-10, TNFα, а также ростом СРБ и фибриногена крови, которая становится выраженной на 3б и 4-й стадиях ХБП.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек; скорость клубочковой фильтрации; цитокины; интерлейкин-10; интерлейкин-6; фактор некроза опухоли альфа; С-реактивный белок; фибриноген.

Для цитирования: Муркамилов И.Т. Двухнаправленное влияние маркеров воспаления и снижения скорости клубочковой фильтрации при хронической болезни почек. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2022; 67 (1): 37-42.

DOI: <https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-1-37-42>

Для корреспонденции: Муркамилов Илхом Торобекович, канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии; e-mail: murkamilov.i@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 22.07.2021

Принята к печати 22.09.2021

Опубликовано 28.01.2022

Murkamilov I.T.^{1,2}

THE BI-DIRECTIONAL EFFECT OF MARKERS OF INFLAMMATION AND A DECREASE IN GLOMERULAR FILTRATION RATE IN CHRONIC KIDNEY DISEASE

¹Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, 720020, Bishkek, Kyrgyzstan;

²Kyrgyz-Russian slavic university, 720000, Bishkek, Kyrgyzstan

The aim of the study was to analyze and evaluate the relationship between the cytokine profile, C-reactive blood protein, fibrinogen, and glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease. The study involved individuals (n = 816) with chronic kidney disease (CKD) from the 1st to 5th stage of the disease, aged 20 to 76 years. The male to female ratio was 48% and 52%, respectively. All examined individuals underwent a comprehensive clinical and laboratory study evaluating the concentration of interleukins (IL, IL-10, IL-6, TNF-α) and acute phase inflammation proteins (C-reactive protein, fibrinogen) in the blood. CKD categories were evaluated by glomerular filtration rate (GFR), which was calculated using the CKD-EPI formula (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). In individuals with CKD, significantly high concentrations of IL-10 and IL-6 were observed at stage 3b of the disease. Systolic blood pressure, median TNF-α, blood fibrinogen, and the number of individuals with high CRP were significant at stage 4 of CKD. A statistically significant correlation was found between the estimated GFR with the level of IL-6, CRP, blood fibrinogen at the 2nd stage of the disease and the concentration of IL-10 at 3b and TNF-α at the 4th stage of CKD. At the initial stage of CKD, there is a significant relationship between a decrease in estimated GFR and an increase in the level of IL-6, IL-10, TNF-α, as well as an increase in CRP and blood fibrinogen, which becomes pronounced at stages 3b and 4 of CKD.

Key words: chronic kidney disease; glomerular filtration rate; cytokines; interleukin-10; interleukin-6; tumor necrosis factor alpha; C-reactive protein; fibrinogen.

For citation: Murkamilov I.T. The bi-directional effect of markers of inflammation and a decrease in glomerular filtration rate in chronic kidney disease. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2022; 67 (1): 37-42 (in Russ.). DOI: <https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-1-37-42>

For correspondence: *Murkamilov I.T.*, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Faculty Therapy, e-mail: murkamilov.i@mail.ru

Information about author:

Murkamilov I.T., <https://orcid.org/0000-0001-8513-9279>.

Conflict of interests. *The author declare the absence of conflict of interests.*

Acknowledgment. *The study had no sponsor support.*

Received 22.07.2021

Accepted 22.09.2021

Published 28.01.2022

Введение. ХБП представляет собой синдром, в основе которого лежат механизмы формирования нефросклероза [1]. ХБП почти всегда протекает бессимптомно на ранних стадиях. В общей популяции у каждого десятого взрослого человека и каждого четвертого пациента с сердечно-сосудистой патологией выявляются признаки дисфункции почек [2]. Диагностика ХБП устанавливается на основании лабораторных маркеров повреждения почек, подтвержденных по времени с интервалом более трех месяцев. Согласно рекомендациям Научного общества нефрологов России, такой промежуток необходим для подтверждения снижения уровня СКФ менее 60 мл/мин в том случае, если СКФ ниже 60 мл/мин выступает в роли единственного маркера ХБП [3]. С другой стороны, трехмесячное ограничение в качестве временного параметра определения ХБП было выбрано, потому что в данные сроки острые варианты развития дисфункции почек, как правило, завершаются выздоровлением или приводят к клинико-морфологическим признакам хронического течения почечного процесса. Результаты проведенных одномоментных, эпидемиологических исследований показали, что распространенность ХБП в мире увеличивается, и сопоставима с такими социально значимыми заболеваниями, как гипертоническая болезнь (ГБ), ишемическая болезнь сердца (ИБС) и сахарный диабет (СД) 2-го типа [4, 5]. В основе современной концепции прогрессирования почечных заболеваний, независимо от их этиологии, лежат универсальные, неспецифические механизмы, конечным результатом действия которых считают нефросклероз [6, 7]. Стоит отметить, что специфические патогенетические механизмы, обусловленные непосредственно характером заболевания, определяют его течение лишь в начальной стадии, тогда как, по мере замедления СКФ, инициируется каскад гемодинамических, метаболических и клеточно-молекулярных процессов, завершающихся формированием фиброза в почках [8]. В структуре группы факторов, действие которых на разных стадиях ХБП инициирует и/или поддерживает прогрессирование воспаления, особая роль отводится изменениям экспрессии медиаторов клеточного и структурного повреждения [8]. Такими являются цитокины, факторы роста, макромолекулы и т.д. [9]. В результате многосторонних исследований установлено, что важным фактором персистенции воспалительного процесса при ХБП является гиперпродукция различных цитокинов и СРБ [10]. В некоторых исследованиях отмечено, что усиленный синтез цитокинов в клубочках приводит к увеличению внутриклеточного матрикса и снижению уровня почечной фильтрации [11].

Цель исследования – оценить взаимосвязь между цитокиновым профилем, С-реактивным белком, фибриногеном крови и скоростью клубочковой фильтрации у больных хронической болезнью почек.

Материал и методы. Обследованы 392 мужчин (средний возраст $53,1 \pm 14,6$ лет) и 424 женщин (средний возраст $54,6 \pm 13,8$ лет) с ХБП. В качестве критериев ХБП принимали значение протеинурии, гематурии и/или снижение СКФ менее 60 мл/мин в течение трех и более месяцев. Протокол нашего исследования одобрен локальным этическим комитетом. Все обследованные лица давали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Клиническая часть настоящего исследования включала подсчет частоты сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин), измерение систолического и диастолического артериального давления. Всем участникам наряду с клиническим обследованием проводились исследования концентрации интерлейкина (IL)-10, IL-6, фактор некроза опухоли альфа (TNF α), С-реактивного белка (СРБ), фибриногена и креатинина крови. Концентрацию цитокинов (IL-10, IL-6 и TNF α) в плазме крови обследуемых определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа, используя соответствующие наборы реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия). Количественная оценка содержания СРБ в биохимическом анализе крови проводили не ранее чем через 2 нед после исчезновения симптомов любого острого заболевания или обострения хронического воспалительного процесса. Тяжесть ХБП оценивали по показателю СКФ, расчет которого выполнялся по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [12]. На момент обследования у 73,2% ($n=598$) больных ХБП ассоциировалась с коморбидными состояниями: у 47,1% ($n=385$) пациентов имелась ГБ, у 24,6% ($n=201$) – стабильные формы ИБС, у 18,2% ($n=149$) – сахарный диабет (СД), у 6,7% ($n=55$) – цереброваскулярные болезни (ЦВБ), у 8% ($n=66$) – хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), у 2,9% ($n=24$) – бронхиальная астма (БА) и у 2,4% ($n=20$) – мочекаменная болезнь (МКБ). У 169 (20,7%) включенных в данное исследование больных имелись первичные заболевания почек, такие как, хронические гломерулонефриты и тубулоинтерстициальные нефриты. Больные, находящиеся на программном гемодиализе, лица с трансплантированной почкой и онкологическими заболеваниями являлись критерием исключения из исследования. Полученные результаты заносились в электронную таблицу Microsoft Excel и обрабатывались с использованием специальной программы STATISTIKA 10.0. Анализировались средние выборочные значения, их сравнение проводилось с использованием непараметрических методов Манна-Уитни U-Test. Числовые значения в статье представлены как медиана и межквартильный размах, а также среднее значение \pm стандартное его отклонение. Для выявления и оценки взаимосвязи между исследуемыми показателями цитокинового профиля, концентрациями СРБ, фибриногена и СКФ использовался коэффициент ранговой

корреляции Спирмана. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Согласно международным рекомендациям в общеврачебной практике используется 5-ти стадийная классификация ХБП. В нашем исследовании, количество лиц с ХБП 1-й стадии, т.е. с оптимальной СКФ, выявлены у 502 больных (61,5% случаев). Численность лиц с 3а и 3б подстадиями ХБП была схожей (табл.1). Среди больных с 1-й стадией ХБП число лиц женского пола было несколько выше. У 185 (22,6%) участников исследования в момент обследования уже имелись признаки хронической почечной недостаточности. Вместе с тем, у 7,2% больных требовалось проведение почечной заместительной терапии (табл.1).

Как показано в табл. 2, средний возраст у больных 3б стадией ХБП был достоверно выше по сравнению с пациентами 5-й стадии ХБП. Средние значения уровней систолического артериального давления (АД) были существенно выше у лиц с 4-й стадией ХБП по сравнению с 1,2 и 3а подстадиями заболевания. Тогда, как величина диастолического АД во всех стадиях ХБП была меньше или равной 90 мм рт. ст., и достоверно не отличалась (табл. 2).

Анализ концентрации противо-(IL-10), провоспалительных (IL-6) цитокинов и фибриногена продемонстрировал, что их медиана и межквартильные значения были сравнительно выше на 3б стадии ХБП (табл. 3). Содержание TNF α плазмы, фибриногена крови (медиана) и число обследованных больных существенно выросли на 4-й стадии ХБП.

При оценке взаимосвязи между показателями расчетной СКФ и параметрами цитокинового профиля, белков острофазового воспаления крови с помощью расчета коэффициента корреляции были получены следующие данные (табл. 4). На 2-й стадии ХБП между рас-

четной СКФ и концентрацией IL-6 ($r = -0,292$; $p < 0,05$), СРБ ($r = -0,294$; $p < 0,05$) и фибриногеном крови ($r = -0,217$; $p < 0,05$) существует отрицательная взаимосвязь. Схожая корреляционная взаимосвязь отмечалась между расчетной СКФ и концентрацией TNF α ($r = -0,347$; $p < 0,05$) на 4-й стадии ХБП. Статистически значимые взаимосвязи между величиной расчетной СКФ и содержанием IL-10 регистрировались у больных 3б стадии ХБП.

Обсуждение. Предлагаемая статья является продолжением ранее начатой работы по исследованию цитокинового механизма прогрессирования ХБП [13,14]. Важным шагом в понимании механизмов ускорения нефросклероза служит изучение клеточно-молекулярных аспектов развития болезни, которые представляют собой местные почечные проявления патологических механизмов воспаления и фиброза. В свою очередь, они являются следствием локального баланса между эндокринными, паракринными и аутокринными факторами, регулирующими пролиферацию и синтетическую функцию фибробластов [15, 16-18]. Клеточные механизмы повреждения тубулоинтерстициальной ткани почек представлены участием лимфоцитов, макрофагов, системой комплемента и цитокинов [19]. Термин «цитокин» впервые был предложен исследователем – биохимиком S. Cohen и соавт. в 1974 г. [20]. Цитокины представляют собой пептидные информационные молекулы, имеющие молекулярную массу 30 кДа, они продуцируются лимфоцитами, макрофагами, гранулоцитами, ретикулярными фибробластами, эндотелиальными клетками [21, 22]. При ренальной дисфункции в клубочках и интерстициальной ткани почек увеличивается количество моноцитов и макрофагов [23]. Следовательно, число данных клеток увеличивается по мере развития гломерулярного и тубулоинтерстициального фиброза [24]. Очевидно, что воспалительные реакции

Таблица 1

Клинико-демографические показатели обследованных больных с ХБП

Стадии ХБП СКФ, мл/мин/1,73м ²	Всего, n=816	Женщины/Мужчины	Креатинин сыворотки крови, мкмоль/л Me (IQR)	Расчетная СКФ, мл/мин Me (IQR)
C1 (>90)	502 (61,5%)	289/213	68,1 (58,8;78,9)	102,0 (96,0;110,0)
C2 (60-89)	129 (16,0%)	50/79	92,0 (76,1;103,6)	74,5 (66,0;81,0)
C3a (45-59)	42 (5,1%)	21/21	117,2 (98,8;136,0)	50,0 (46,0;54,0)
C3б (30-44)	46 (5,6%)	22/24	147,0 (128,7;177,0)	37,0 (31,4;42,0)
C4 (15-29)	38 (4,6%)	15/23	253,5 (214,9;308,0)	21,0 (17,0;28,0)
C5 (<15)	59 (7,2%)	27/32	507,3 (417,3;703,7)	9,0 (7,0;11,0)

Примечание. Здесь и в табл.3: Me – медиана; IQR – межквартильный интервал.

Таблица 2

Клиническая характеристика обследованных больных с ХБП (M \pm SD)

Стадии ХБП СКФ, мл/мин/1,73м ²	Возраст, годы	ЧСС, уд/мин	Систолическое АД, мм рт. ст.	Диастолическое АД, мм рт. ст.
C1 (>90)	57,0 \pm 14,5	81 \pm 14	134 \pm 21	86 \pm 11
C2 (60-89)	59,0 \pm 14,5	82 \pm 16	135 \pm 20	88 \pm 15
C3a (45-59)	59,5 \pm 14,4	74 \pm 15	134 \pm 16	85 \pm 8
C3б (30-44)	60,8 \pm 10,4*	75 \pm 14	148 \pm 28	86 \pm 12
C4 (15-29)	52,3 \pm 12,4	82 \pm 9	150 \pm 30**	88 \pm 16
C5 (<15)	51,3 \pm 12,4	83 \pm 17	145 \pm 18	90 \pm 15

Примечание. * – $p < 0,05$ между 3б и 5-й стадией ХБП; ** – $p < 0,05$ между 1, 2, 3а и 4-й стадией ХБП; M – среднее значение; SD – стандартное отклонение.

с участием моноцитов и макрофагов играют важную роль в прогрессировании ХБП вне зависимости от происхождения. Полагается, что наряду с другими воспалительными цитокинами IL-6 являются биомаркерами прогрессирования ренальной дисфункции при первичных и вторичных нефропатиях [12]. В частности, при первичных нефропатиях наблюдается значительное повышение экспрессии воспалительных цитокинов в клубочках и тубулоинтерстициальной ткани почек, коррелирующее со степенью макрофагальной инфильтрации и снижением СКФ [21–23, 25].

Цитокины активны в очень малых концентрациях, а их биологический эффект на клетки реализуется через взаимодействие со специфическим рецептором, локализованным на клеточной цитоплазматической мембране. Образование и секреция цитокинов происходит кратковременно и строго регулируется. Спектр биологической активности провоспалительных цитокинов, таких, как IL-6 и TNF α , в значительной степени перекрываются, то есть, один и тот же процесс может стимулироваться в клетке более, чем одним цитокином [26,27]. В клинической практике определение их концентрации в плазме крови даёт информацию о функциональной активности различных типов иммунокомпетентных клеток, о тяжести воспалительного процесса и его переходе на системный уровень, а также о прогнозе заболевания [28,29].

В проведенном нами исследовании установлено, что медиана концентрации IL-6 и TNF α были достоверно выше на 3б и 4-й стадиях ХБП (см. табл.3). Уровень IL-10, как противовоспалительного цитокина, повышен

в плазме крови также у больных с ХБП на 3б стадии. Следует отметить, что активация системного воспаления повышается при прогрессировании ХБП и способствует процессам атерогенеза [30]. В исследовании A. Rescio-Mayoral и соавт. [31] была продемонстрирована корреляция между маркерами атеросклероза и степенью воспаления у больных ХБП на разных стадиях. В нашем исследовании установлена тесная взаимосвязь IL-6, IL-10 и TNF α с расчетной СКФ на 3б, 2-й и 4-й стадиях ХБП (см. табл. 4). Корреляции указанных цитокинов с почечной функцией согласуются с данными о роли увеличения цитокинов в формировании фиброза в почках [32]. В более ранних исследованиях было показано, что активация процессов воспаления и эндотелиальная дисфункция происходят параллельно со снижением СКФ. При этом более высокие значения уровня СРБ коррелировали с более быстрыми темпами развития почечной дисфункции [33]. Нами также было установлено, что у больных с ХБП наблюдалась отрицательная корреляционная связь между увеличением содержания СРБ, фибриногена крови и торможением СКФ на 2-й стадии заболевания (см. табл. 4). В макрофагах и моноцитах СРБ увеличивается высвобождение провоспалительных цитокинов, стимулирует адгезию моноцитов. В некоторых исследованиях доказано, что активация процессов воспаления и увеличение цитокинов происходит, начиная с 3-й стадии ХБП [34, 35]. В работе В.И. Коненкова и соавт. [36] отмечено, что цитокиновый профиль плазмы крови у больных СД 2-го типа характеризуется повышением концентрации воспалительных цитокинов, в частности

Таблица 3

Концентрация цитокинового профиля и белков острофазового воспаления у больных ХБП

Стадии ХБП СКФ, мл/мин/1,73м ²	IL-10, пг/мл Me (IQR)	IL-6, пг/мл Me (IQR)	TNF α , пг/мл Me (IQR)	СРБ, >5мг/л Me (IQR)	Фибриноген, г/л Me (IQR)
C1 (>90)	3,571 (1,079;8,412)	1,638 (0,802;3,226)	1,180 (0,500;2,744)	121 (24,1%)	3,20 (2,70;4,15)
C2 (60-89)	4,036 (0,773;11,842)	2,525 (1,240;5,098)	1,017 (0,415;2,571)	36 (27,9%)	3,30 (2,60;4,16)
C3a (45-59)	3,571 (1,010;7,194)	2,326 (0,964;5,665)	1,311 (0,385;4,655)	15 (35,7%)	3,90 (3,20;5,20)
C3б (30-44)	6,122* (1,195;16,250)	2,626*** (1,203;4,981)	1,311 (0,385;4,655)	14 (30,4%)	4,55 (3,60;5,40)
C4 (15-29)	5,395 (1,282;14,943)	2,455 (1,846;5,128)	2,763** (0,732;4,615)	17** (44,7%)	5,10** (3,80;6,70)
C5 (<15)	3,915 (1,453;8,333)	2,340 (0,881;4,909)	1,304 (0,545;3,193)	11 (18,6%)	3,99 (3,50;5,10)

Примечание. * – $p < 0,05$ между 1-й и 3б стадией ХБП; ** – $p < 0,05$ между 1-й и 4-й стадией ХБП; *** – $p < 0,05$ между 1-й и 3б стадией ХБП.

Таблица 4

Характеристика корреляционной связи показателей цитокинового профиля и белков острой фазы с расчетной СКФ

Категория СКФ	Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин (СКД-EPI)				
	IL-10, пг/мл	IL-6, пг/мл	TNF α , пг/мл	СРБ, >5 мг/л	Фибриноген, г/л
C1, высокая или оптимальная	0,123	0,182	0,086	0,067	0,016
C2, незначительно снижена	0,073	-0,292*	0,012	-0,294*	-0,217*
C3a, умеренно снижена	0,206	0,394	0,173	0,251	0,140
C3б, существенно снижена	-0,216*	0,090	0,114	0,008	0,162
C4, резко снижена	0,120	0,053	-0,347*	0,237	0,239
C5, почечная недостаточность	0,150	0,050	0,194	0,197	0,094

Примечание. * – $p < 0,05$.

IL-6. Повышение содержания IL-6 у больных с ХБП при наличии ХПН было показано в ранее опубликованной нами работе [13]. В настоящее время отрицательное влияние провоспалительных цитокинов на развитие и прогрессирование ХБП объясняется индукцией апоптоза и некроза почечных клеток, нарушением кровотока в сосудах клубочков, связанных с дисбалансом медиаторов с вазоконстрикторными или вазодилатирующими свойствами, увеличением продукции клетками мезангия хемоаттрактантов для нейтрофилов и макрофагов, что, в конечном итоге, способствует воспалительной инфильтрации клубочков [37–39]. Стимуляция пролиферации клеток мезангия клубочков и увеличение продукции молекул межклеточной адгезии и экстрацеллюлярного матрикса сопровождаются истончением базальной мембраны клубочков и увеличением экскреции альбумина с мочой. Кроме того, повышенное образование реактивных форм кислорода в мезангиальных клетках, увеличение секреции веществ, обладающих прокоагулянтными свойствами, а также мезангиальных и эндотелиальных клеток приводит к увеличению реабсорбции натрия и жидкости в проксимальных канальцах [41].

Выводы. В ходе исследования было выявлено, что на начальной стадии ХБП отмечается достоверная взаимосвязь между снижением расчетной СКФ и увеличением уровня IL-6, IL-10, TNF α , а также ростом СРБ и фибриногена крови. Статистически значимое нарастание цитокинового дисбаланса и белков острофазового воспаления наблюдались на 3б и 4-й стадиях ХБП. Таким образом, запуск процесса воспаления с участием цитокинов, а также СРБ и фибриногена, способствует прогрессированию почечной дисфункции, а сам процесс замедления СКФ поддерживает воспалительный компонент основного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА (pp. 1, 4-12, 15, 17, 19-35, 37-40
см. REFERENCES)

2. Мухин Н.А., Балкаров И.М., Моисеев С.В., Фомин В.В., Лебедева М.В., Краснова Е. А. Хронические прогрессирующие нефропатии и образ жизни современного человека. *Терапевтический архив*. 2004;76 (9):1-9.
3. Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В., Кобалава Ж.Д., Бобкова И.Н., Виллевалде С.В. и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. *Российский кардиологический журнал*. 2014; (8):7-37.
13. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В., Муркамилова Ж.А., Сабиров И.С., Райимжанов З.Р. и др. Провоспалительные цитокины у больных с хронической болезнью почек: в фокусе интерлейкин-6. *Архивъ внутренней медицины*. 2019; 9(6): 428-33.
14. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В. Гендерные особенности кардиоренальных взаимоотношений и цитокинового статуса у больных хронической болезнью почек. *Клиническая нефрология*. 2019; 2:20-6.
16. Игнатова М.С. О хронических болезнях почек и тубулоинтерстициальных нефропатиях. *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*. 2008; 87(3):128.
18. Чеботарева Н.В., Бобкова И.Н., Козловская Л.В. Молекулярные механизмы интерстициального фиброза при прогрессирующих заболеваниях почек (обзор литературы). *Нефрология и диализ*. 2006; 1:26–35.
36. Коненков В.И., Смольникова М. В. Структурные основы и функциональная значимость аллельного полиморфизма генов цитокинов человека и их рецепторов. *Медицинская иммунология*. 2003; 5 (1-2):11-28.
41. Пчелин И.Ю., Шишкин А.Н., Лаптева О.А. Роль системного и локального воспаления в развитии диабетической нефропатии.

Нефрология. 2011;15(4):21-6.

REFERENCES

1. Burton J.O., Goldsmith D.J., Ruddock N., Shroff R., Wan M. Renal association commentary on the KDIGO (2017) clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of CKD-MBD. *BMC nephrology*. 2018; 19 (1):240.
2. Mukhin N.A., Balkarov I.M., Moiseev S.V., Fomin V.V., Lebedeva M.V., Krasnova E.A. Chronic progressive nephropathies and modern lifestyle. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2004;76 (9):1-9. (in Russian)
3. Moiseev V.C., Mukhin N.A., Smirnov A.V., Kobalava J.D., Bobkova I.N., Villeval' de S.V. et al. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategies. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal*. 2014; (8):7-37. (in Russian)
4. Ji A., Pan C., Wang H., Jin Z., Lee J. H., Wu Q. et al. Prevalence and Associated Risk Factors of Chronic Kidney Disease in an Elderly Population from Eastern China. *International journal of environmental research and public health*. 2019; 16 (22):4383.
5. Duan J., Wang C., Liu D., Qiao Y., Pan S., Jiang D. et al. Prevalence and risk factors of chronic kidney disease and diabetic kidney disease in Chinese rural residents: a cross-sectional survey. *Scientific reports*. 2019; 9 (1):1-11.
6. Rowland J., Akbarov A., Eales J., Xu X., Dormer J.P., Guo H. et al. Uncovering genetic mechanisms of kidney aging through transcriptomics, genomics, and epigenomics. *Kidney international*. 2019; 95(3):624-35.
7. Meyrier A. Nephrosclerosis: a term in quest of a disease. *Nephron*. 2015;129 (4):276-82.
8. Gigante A., Giannakakis K., Di Mario F., Barbano B., Rosato E., Pofi R. et al. BMI, nephroangiosclerosis and glomerulonephritis: Is there any meeting point? *Nephrology*. 2018; 23 (11):991-6.
9. Agharazii M., St-Louis R., Gautier-Bastien A., Ung R.V., Moka S., Larivière R. et al. Inflammatory cytokines and reactive oxygen species as mediators of chronic kidney disease-related vascular calcification. *American journal of hypertension*. 2015; 28(6):746-55.
10. Xu G., Luo K., Liu H., Huang T., Fang X., & Tu W. The progress of inflammation and oxidative stress in patients with chronic kidney disease. *Renal failure*. 2015; 37 (1):45-9.
11. Amdur R.L., Feldman H.I., Gupta J., Yang W., Kanetsky P., Shlipak M., et al. Inflammation and progression of CKD: the CRIC study. *Clinical journal of the American Society of Nephrology*. 2016; 11 (9):1546-56.
12. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H., Zhang Y.L., Castro A.F., Feldman H.I. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann. Intern. Med*. 2009; 150 (9): 604–12.
13. Murkamiлов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В., Муркамилова Ж.А., Сабиров И.С., Райимжанов З.Р. et al. Pro-inflammatory cytokines in patients with chronic kidney disease: interleukin-6 in focus. *Archiv vnutrenney meditsiny*. 2019; 9(6): 428-33. (in Russian)
14. Murkamiлов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В. Gender features of cardiorenal relationships and cytokine status in patients with chronic kidney disease. *Klinicheskaya nefrologiya*. 2019; 2: 20-6. (in Russian)
15. Isbel N.M., Nikolic-Paterson D.J., Hill P.A., Dowling J., Atkins R.C. Local macrophage proliferation correlates with increased renal M-CSF expression in human glomerulonephritis. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2001; 16 (8):1638-47.
16. Ignatova M.S. About chronic kidney diseases and tubulointerstitial nephropathies. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2008; 87 (3):128.
17. Levey A.S. Chronic Kidney Disease as a Global Public Health Problem: Approaches and Initiatives. *Kidney Int*. 2007; 72: 247–59.
18. Chebotareva N.V., Bobkova I.N., Kozlovskaya L.V. Molecular mechanisms of interstitial fibrosis in progressive kidney diseases (literature Review). *Nefrologiya i Dializ*. 2006; 1:26-35. (in Russian)
19. Eddy A.A. Molecular basis of renal fibrosis. *Pediatric Nephrology*. 2000; 15: 290–301.
20. Cohen S., Bigazzi P.E., Yoshida T. Similarities of T cell function in cell-mediated immunity and antibody production. *Cellular Immunology*. 1974; 12(1):150-9.
21. Weiskirchen R., Weiskirchen S., Tacke F. Organ and tissue fibrosis: Molecular signals, cellular mechanisms and translational implications. *Molecular aspects of medicine*. 2019; 65:2-15.

IMMUNOLOGY

22. Lv W., Booz G.W., Wang Y., Fan F., Roman R.J. Inflammation and renal fibrosis: recent developments on key signaling molecules as potential therapeutic targets. *Eur. J. Pharmacol.* 2018; 820: 65-76.
23. Lan H.Y., Yang N., Nikolic-Paterson D.J., Yu X.Q., Mu W., Isbel N.M. et al. Expression of macrophage migration inhibitory factor in human glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2000; 57:499-509.
24. Nagase R., Kajitani N., Shikata K., Ogawa D., Kodera R., Okada S. et al. Phenotypic change of macrophages in the progression of diabetic nephropathy; sialoadhesin-positive activated macrophages are increased in diabetic kidney. *Clin. Exp. Nephrol.* 2012; 16(5):739-48.
25. Lv S.S., Liu G., Wang J.P., Wang W.W., Cheng J., Sun A.L. et al. Mesenchymal stem cells transplantation ameliorates glomerular injury in streptozotocin-induced diabetic nephropathy in rats via inhibiting macrophage infiltration. *Int. Immunopharmacol.* 2013; 17(2):275-82.
26. Hagenstein J., Melderis S., Nosko A., Warkotsch M.T., Richter J.V., Ramcke T. et al. A Novel Role for IL-6 Receptor Classic Signaling: Induction of ROR γ t+ Foxp3+ Tregs with Enhanced Suppressive Capacity. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2019; 30(8):1439-53.
27. Kambayana G., Pulcheria M., Widiana I. G. R. Correlation between serum interleukin-6 with glomerular filtration rate in systemic lupus erythematosus. *Jurnal Penyakit Dalam Udayana.* 2019; 3(1):22-5.
28. Pecoits-Filho R., Heimbürger O., Barany P., Suliman M., Fehrman-Ekholm I., Lindholm B. et al. Associations between circulating inflammatory markers and residual renal function in CRF patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 41:1212-8.
29. Dalla Vestra M., Mussap M., Gallina P., Bruseghin M., Cernigoi A.M., Saller A. et al. Acute-phase markers of inflammation and glomerular structure in patients with type 2 diabetes. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16 (Suppl. 1):S78- S82.
30. Oguntola O., Hassan M., Duarte R., Dix-Peek T., Dickens C., Moodley K. et al. SUN-270 Atherosclerotic vascular disease and inflammation in CKD patients in south Africa. *Kidney International Reports.* 2019; 4:S1-S437.
31. Recio-Mayoral A., Banerjee D., Streater C., Kaski J.C. Endothelial dysfunction, inflammation and atherosclerosis in chronic kidney disease – a cross-sectional study of predialysis, dialysis and kidney-transplantation patients. *Atherosclerosis.* 2011; 216 (2):446-51.
32. Lawson J., Elliott J., Wheeler-Jones C., Syme H., & Jepson R. Renal fibrosis in feline chronic kidney disease: known mediators and mechanisms of injury. *The Veterinary Journal.* 2015; 203 (1):18-26.
33. He J., Xu Y., Koya D., & Kanasaki K. Role of the endothelial-to-mesenchymal transition in renal fibrosis of chronic kidney disease. *Clinical and experimental nephrology.* 2013; 17(4):488-97.
34. Nadra I., Mason J.M., Philippidis P. Proinflammatory activation of macrophages by basic calcium phosphate crystals via protein kinase C and MAP kinase pathways: a vicious cycle of inflammation and arterial calcification? *Circ. Res.* 2005; 96:1248-56.
35. Liu B.C., Tang T.T., Lv L.L., & Lan H.Y. Renal tubule injury: a driving force toward chronic kidney disease. *Kidney international.* 2018; 93 (3):568-79.
36. Konenkov V. I., Smol'nikova M. V. Structural bases and functional significance of allelic polymorphism of human cytokine genes and their receptors. *Meditsinskaya immunologiya.* 2003; 5 (1)-2:11-28. (in Russian)
37. Rops A.L., Jansen E., van der Schaaf A., Pieterse E., Rother N., Hofstra J. S. et al. Interleukin-6 is essential for glomerular immunoglobulin A deposition and the development of renal pathology in Cd37-deficient mice. *Kidney international.* 2018; 93 (6):1356-66.
38. Barr E.L., Barzi F., Hughes J.T., Jerums G., Hoy W.E., O'Dea K. et al. High baseline levels of tumor necrosis factor receptor 1 are associated with progression of kidney disease in indigenous australians with diabetes: the eGFR follow-up study. *Diabetes care.* 2018; 41(4):739-47.
39. Mihai S., Codrici E., Popescu I.D., Enciu A.M., Rusu E. et al. Inflammation-Related Patterns in the Clinical Staging and Severity Assessment of Chronic Kidney Disease. *Disease markers.* 2019; 2019: 1814304-304.
40. Durlacher-Betzer K., Hassan A., Levi R., Axelrod J., Silver J., & Naveh-Many T. Interleukin-6 contributes to the increase in fibroblast growth factor 23 expression in acute and chronic kidney disease. *Kidney international.* 2018; 94 (2):315-25.
41. Pchelin I.Y., Shishkin A.N., Lapteva O.A. The role of systemic and local inflammation in diabetic nephropathy. *Nefrologiya (St. Petersburg).* 2011; 15(4):21-6. (in Russian)