

© КОПЫЛОВ В.Ю., 2020

Копылов В.Ю.

## ИЗМЕНЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭПИТЕЛИЯ ПРОКСИМАЛЬНЫХ ПОЧЕЧНЫХ КАНАЛЬЦЕВ У ПАЦИЕНТОВ С НАЧАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ СИМВАСТАТИНОМ

ФБГОУ ВО Оренбургский государственный медицинский университет Минздрава РФ, 460000, Оренбург, Россия

*Проведена оценка изменения функционального состояния эпителия проксимальных почечных канальцев у пациентов с дислипидемией на фоне ожирения, посредством определения концентрации в моче обследуемых уровня цистатина С и степени активности почечных органоспецифических ферментов нейтральной  $\alpha$ -глюкозидазы (НАГ) и L-аланинаминопептидазы (ЛААП) при терапии симвастатином в суточной дозе 20 мг в течение 6 месяцев. В исследовании приняли участие 88 человек, которые были разделены на три группы: контрольная, группа сравнения и основная. Контрольная группа – группа практически здоровых лиц: 30 человек, средний возраст  $20,67 \pm 0,18$  лет, индекс массы тела (ИМТ)  $21,36 \pm 0,4$  кг/м<sup>2</sup>. Группа сравнения (лица с ожирением): 27 человек, средний возраст  $22,38 \pm 0,76$  лет, ИМТ  $31,48 \pm 0,56$  кг/м<sup>2</sup>. Пациенты основной группы были разделены на 2 подгруппы. Первая основная подгруппа лица с хронической сердечной недостаточностью I стадии (ХСН I) без сахарного диабета 2 типа (СД 2) (n=15): средний возраст  $56,8 \pm 1,8$  лет, ИМТ  $30,28 \pm 1,11$  кг/м<sup>2</sup>. Вторая основная подгруппа (ХСН I с СД 2) (n=16): средний возраст  $48,25 \pm 2,45$  лет, ИМТ  $30,37 \pm 1,11$  кг/м<sup>2</sup>. В результате исследования было выяснено, что терапия симвастатином не влияет на скорость клубочковой фильтрации у пациентов с бессимптомной дисфункцией сердца. Обнаружен повышенный уровень цистатина С в моче обследуемых группы сравнения по сравнению с контрольной группой, концентрация цистатина С основных подгрупп статистически достоверно выше показателей контрольной группы. На фоне терапии симвастатином в течение 6 мес, уровень данного анализа статистически достоверно повышается. Активность ЛААП и НАГ на фоне терапии симвастатином в течение срока наблюдения в подгруппе ХСН I без СД2 достоверно снижается. В подгруппе ХСН I + СД2 выявлено снижение концентрации ЛААП и повышение активности НАГ, что может говорить о возникшей дистрофии эпителия цеточной каймы на фоне терапии симвастатином. Терапия симвастатином в течение 6 мес пациентов с начальной стадией сердечной недостаточности в суточной дозировке 20 мг не ухудшает функцию клубочков в виде снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ).*

*Уровень цистатина С выше у лиц с ожирением без сердечной недостаточности и достоверно выше у лиц с бессимптомной сердечной недостаточностью.*

*При терапии дислипидемии симвастатином в дозе 20 мг/сут наблюдается снижение активности НАГ и ЛААП у пациентов с ХСН I без СД2. В результате гиполипидемической терапии симвастатином в суточной дозировке 20 мг у пациентов с ХСН I+СД2 наблюдается рост активности НАГ при одновременном снижении концентрации ЛААП, что может быть обусловлено дистрофией эпителия проксимальных почечных канальцев, на фоне дополнительной нагрузки на него с учетом частично почечного пути метаболизма симвастатина.*

**Ключевые слова:** ожирение; дислипидемия, хроническая сердечная недостаточность сахарный диабет 2 тип; цистатин С; нейтральная  $\alpha$ -глюкозидаза; L-аланинаминопептидаза.

**Для цитирования:** Копылов В.Ю. Изменение функционального состояния эпителия проксимальных почечных канальцев у пациентов с начальной стадией хронической сердечной недостаточности на фоне терапии симвастатином. Клиническая лабораторная диагностика. 2020; 65 (10) : 602-606. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-10-602-606>

*Kopylov V.Yu.*

CHANGES IN THE FUNCTIONAL STATE OF THE EPITHELIUM OF THE PROXIMAL RENAL TUBULES IN PATIENTS WITH THE INITIAL STAGE OF CHRONIC HEART FAILURE DURING SIMVASTATIN THERAPY

Orenburg State Medical University (OrSMU)

*To assess the change in the functional state of the proximal renal tubule epithelium in patients with dyslipidemia on the background of obesity, by determining the concentration in the urine of the examined level of cystatin C and the degree of activity of the renal organ-specific enzymes neutral  $\alpha$ -glucosidase (NAG) and L-alaninaminopeptidase (laap) during simvastatin therapy at a daily dose of 20 mg for 6 months. The study involved 88 people who were divided into three groups: control, comparison and main. The control group is a group of practically healthy individuals: 30 people, average age  $20.67 \pm 0.18$  years, body mass index (BMI)  $21.36 \pm 0.4$  kg/m<sup>2</sup>. Comparison group (obese): 27 people, average age  $22.38 \pm 0.76$  years, BMI  $31.48 \pm 0.56$  kg / m<sup>2</sup>. Patients of the main group were divided into 2 subgroups. The first main subgroup of persons with chronic heart failure stage I (CHF I) without type 2 diabetes mellitus (DM 2) – 15 observed: average age  $56.8 \pm 1.8$  years, BMI  $30.28 \pm 1.11$  kg / m<sup>2</sup>. The second main subgroup (CHF I with DM 2) – 16 observed: average age  $48.25 \pm 2.45$  years, BMI  $30.37 \pm 1.11$  kg/m<sup>2</sup>. The study found that simvastatin therapy does not affect glomerular filtration rate in patients with asymptomatic heart dysfunction. There was an increased level of cystatin C in the urine of the comparison group compared to the control group, the concentration of cystatin C in the main subgroups was statistically significantly higher than the control group. On the background of simvastatin therapy for 6 months, the level of this analyte is statistically significantly increased. The activity of LAAP and NAG during simvastatin therapy during the follow-up period in the CHF I subgroup without DM2 significantly decreased. In the subgroup of CHF I + DM2, a decrease in the concentration of LAAP and an increase in the activity of NAG was revealed, which may indicate that the brush border epithelium dystrophy occurred during simvastatin therapy.*

*Simvastatin therapy for 6 months in patients with the initial stage of heart failure at a daily dosage of 20 mg does not impair glomerular function in the form of reduced glomerular filtration rate (GFR). Cystatin C levels are higher in obese individuals without heart failure and significantly higher in those with asymptomatic heart failure.*

*When treating dyslipidemia with simvastatin at a dose of 20 mg / day, there is a decrease in the activity of NAG and laap in patients with CHF I without DM2.*

*In the result of lipid-lowering therapy with simvastatin in a daily dosage of 20 mg in patients with CHF I+D2M there is increased activity of NAG while reducing the concentration of the LAAP, which may be due to degeneration of the proximal tubular epithelium, amid additional load on a partially renal route of metabolism of simvastatin.*

**Key words:** obesity; dyslipidemia; chronic heart failure; type 2 diabetes mellitus; cystatin C; neutral  $\alpha$ -glucosidase; L-alaninaminopeptidase.

**For citation:** Kopylov V. Yu. Changes in the functional state of the epithelium of the proximal renal tubules in patients with the initial stage of chronic heart failure during simvastatin therapy. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2020; 65 (10): 602-606 (in Russ).. DOI: <http://dx.doi.org/10/18821/0869-2084-2020-65-10-602-606>

**Information about author:**

Kopylov V. Yu., <https://orcid.org/0000-0001-9956-7055>

**For correspondence:** Kopylov V. Yu., candidate of medical sciences, assistant of the Department of faculty therapy and endocrinology; e-mail: [kopvyoren@mail.ru](mailto:kopvyoren@mail.ru)

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

**Acknowledgment.** The study was conducted with the financial support of the Orenburg State Medical University (OrSMU).

Received 13.02.2020  
Accepted 15.06.2020

**Введение.** В настоящее время ожирение стало одной из наиболее важных медико-социальных проблем в мире в связи с его высокой распространенностью и существенными затратами на преодоление его последствий. Распространенность избыточной массы тела и ожирения в Российской Федерации составляют 59,2 % и 24,1 % соответственно [19]. По данным 7 доклада ООН, в 2013 г. Российская Федерация занимала 19-е место среди всех стран мира по распространенности ожирения, отставая от возглавлявших список Мексики и США на 8 %. По данным многоцентрового (11 регионов РФ) наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации) с участием 25 224 человек в возрасте 25–64 лет, распространенность ожирения в популяции составила 29,7 % [2].

За последние три десятилетия распространенность избыточной массы тела и ожирения в мире выросла почти на 30–50 % среди взрослых и детей соответственно.

Сегодня ожирение рассматривается не только как важнейший фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа (по данным Всемирной организации здравоохранения, избыточная масса тела и ожирение определяют развитие до 44–57 % всех случаев сахарного диабета 2-го типа, 17–23 % случаев ишемической болезни сердца, 17 % – артериальной гипертензии, 30 % — желчнокаменной болезни, 14 % – остеоартрита, 11 % – злокачественных новообразований [11,22]), но и нарушения репродуктивной функции и повышенного риска развития онкологических заболеваний [17,18]. В целом ожирение по экспертным оценкам приводит к увеличению риска сердечно-сосудистой смертности в 4 раза и смертности в результате онкологических заболеваний в 2 раза [12,13].

Целый ряд метаболических и гемодинамических нарушений, а также патология многих органов и систем часто ассоциированы с ожирением. К осложнениям и заболеваниям, ассоциированным с ожирением, относятся: нарушение толерантности к глюкозе, нарушенная гликемия натощак или их сочетание, сахарный диабет 2-го

типа, артериальная гипертензия, неалкогольная жировая болезнь печени, дислипидемия.

Эпидемиологические данные о распространенности дислипидемии у больных с ожирением ограничены и могут быть косвенно получены из наблюдательных и кросссекционных исследований (WHO MONICA и HARPPE), согласно которым абдоминальное ожирение имело место у 59 % мужчин и 79 % женщин с дислипидемией [16, 21].

Ожирение рассматривается как одна из значимых причин развития хронической болезни почек (ХБП) [6]. Патологический процесс, развивающийся в почках при ожирении, называется гломерулопатией, обусловленной ожирением (ГО) (obesity-related glomerulopathy) [3,4, 11,23]. Морфологический субстрат этой патологии хорошо изучен в различных географических регионах мира [5,14,20]. Для ГО характерно значимое (>1,34 раза) увеличение объема клубочка, развитие гломерулярного сегментарного склероза, увеличение мезангия, утончение гломерулярной мембраны с последующим снижением числа функционирующих клубочков и развитием интерстициального фиброза и атрофии канальцев [15].

Существуют различные способы определения состояния проксимальных канальцев почек: исследуются спектр свободных аминокислот плазмы крови в моче, а также их клиренс, состояние активного транспорта глюкозы, почечный клиренс фосфатов, реабсорбация воды и электролитов. Для выявления повреждения эпителиальных клеток проксимальных почечных канальцев широко используется энзимодиагностика.

Разработка новых диагностических критериев тубулярного повреждения является сегодня актуальной задачей. Гистоэнзимологические исследования показали, что эпителий канальцев почек очень богат энзимами. При его повреждении выход этих ферментов в мочу резко возрастает. Распределены энзимы по канальцевой системе неравномерно. Наибольшее их содержание характерно для проксимальных канальцев, в эпителии которых содержатся N-ацетил- $\beta$ -D-глюкозаминидаза,  $\beta$ -глюкуронидаза,  $\beta$ -галактозидаза,

кислая и нейтральная,  $\alpha$ -глюкозидаза, щелочная фосфатаза и другие. Внутри клеток эти ферменты также имеют различную локализацию:  $\beta$ -гексозаминидаза (N-ацетил- $\beta$ -D-глюкозаминидаза),  $\beta$ -глюкуронидаза,  $\beta$ -галактозидаза и кислая  $\alpha$ -глюкозидаза располагаются в лизосомах, нейтральная  $\alpha$ -глюкозидаза частично в цитозоле, частично в мембранах щеточной каймы (мембраносвязанная форма). Другие ферменты локализируются в митохондриях (сукцинатдегидрогеназа, глутаматдегидрогеназа, частично малатдегидрогеназа). Согласно современным взглядам, в случае повреждения почечного канальцевого эпителия первыми в мочу выходят мембраносвязанные ферменты, затем энзимы лизосом и митохондрий.

Большинство энзимов не являются органоспецифичными, то есть кроме почек они содержатся в больших количествах и во многих других органах и тканях, поражение которых может способствовать усиленному выходу их в плазму крови и затем увеличению их экскреции с мочой. Это объясняет особый интерес нефрологов к исследованию ферментов, имеющих исключительно почечное происхождение, экскреция которых с мочой не зависит от состояния других органов и тканей.

Наибольший интерес заслуживает определение активности в моче ферментов, имеющих исключительно почечное происхождение, поскольку их концентрация меняется уже при незначительном, обратимом повреждении почечной ткани. Данными ферментами являются нейтральная  $\alpha$ -глюкозидаза и L-аланинаминопептидаза [1].

В настоящее время наиболее точным эндогенным маркером СКФ признан цистатин С [9]. Он является важным экстрацеллюлярным ингибитором цистеиновых протеиназ, принадлежащих ко второму типу суперсемейства цистатинов [7,8]. Структура гена цистатина С и его промотора определяет высокую стабильность биосинтеза этого ингибитора цистеиновых протеиназ. Постоянство продукции предохраняет организм от неконтролируемой активации протеолиза. В силу этих обстоятельств продукция цистатина С считается мало зависящей от воспаления, опухолевого роста, возраста, пола, мышечной массы и степени гидратации организма. При вовлечении в патологический процесс почек,

фильтрация цистатина С в почках ухудшается, что приводит к повышению его содержания в крови.

Если речь вести о цистатине С в моче, то он свободно экскретируется путем клубочковой фильтрации, а затем подвергается полной канальцевой реабсорбции и катаболизации (без секреции). И поэтому, как ранее предполагалось, цистатин С в значимых количествах в моче обнаруживаться не должен. Оказалось, что в действительности это не так, при нарушении канальцевой функции, концентрации цистатина С в моче могут возрастать в 200 раз, особенно, при остром повреждении почек.

**Материал и методы.** В исследовании приняли участие 88 человек, которые были разделены на три группы: контрольная, сравнения и основная. Контрольная группа – группа практически здоровых лиц ( $n=30$ ), средний возраст  $20,67 \pm 0,18$  лет, ИМТ  $21,36 \pm 0,4$  кг/м<sup>2</sup>. Группа сравнения (лица с ожирением) ( $n=27$ ), средний возраст  $22,38 \pm 0,76$  лет, ИМТ  $31,48 \pm 0,56$  кг/м<sup>2</sup>. Пациенты основной группы были разделены на 2 подгруппы. Первая основная подгруппа (ХСН I без СД 2) – ( $n=15$ ), средний возраст  $56,8 \pm 1,8$  лет, ИМТ  $30,28 \pm 1,11$  кг/м<sup>2</sup>. Вторая основная подгруппа (ХСН I + СД 2) ( $n=16$ ), средний возраст  $48,25 \pm 2,45$  лет, ИМТ  $30,37 \pm 1,11$  кг/м<sup>2</sup>.

В основную группу включались пациенты с уровнем общего холестерина сыворотки крови более 6,0 ммоль/л. Критериями исключения из исследования были снижение скорости клубочковой фильтрации, наличие декомпенсации функции других органов и систем организма, пациенты ранее принимавшие или на момент начала исследования принимающие статины. Всем пациентам основных подгрупп, помимо лечения основной патологии согласно национальным рекомендациям, был назначен симвастатин в суточной дозировке 20 мг в течение 6 месяцев. В ходе наблюдения за пациентами основных подгрупп, помимо основных биохимических показателей крови, оценивались СКФ, цистатин С нативной мочи и уровни НАГ и ЛААП диализованной мочи в начале исследования, через 3 и 6 мес приема симвастатина. Концентрация цистатина С в моче обследуемых вычислялась с учетом коэффициента пересчета. Статистическая обработка проводилась с помощью программы Statistika 10.0, методами непараметрической

Таблица 1

Уровень СКФ в исследуемых группах в мл/мин

Показатели	Группы			
	контрольная ( $n=30$ )	сравнения ( $n=27$ )	ХСН I без СД2 ( $n=15$ )	ХСН I + СД2 ( $n=16$ )
Начало исследования	$111,84 \pm 6,05$	$129,11 \pm 3,87$	$98,58 \pm 6,79$	$102,65 \pm 4,5$
Через 3 мес	-	-	$90,95 \pm 2,58$	$108,44 \pm 7,69$
Через 6 мес	-	-	$91,23 \pm 4,51$	$112,48 \pm 6,68$

Таблица 2

Уровень цистатина С в исследуемых группах в мг/л

Показатели	Группы			
	контрольная ( $n=30$ )	сравнения ( $n=27$ )	ХСН I без СД2 ( $n=15$ )	ХСН I + СД2 ( $n=16$ )
Начало исследования	$0,59 \pm 0,07$	$0,67 \pm 0,06$	$1,46^* \pm 0,07$	$1,41^* \pm 0,08$
Через 3 мес	-	-	$1,72^{***} \pm 0,05$	$1,69^{***} \pm 0,08$
Через 6 мес	-	-	$1,85^{***} \pm 0,06$	$1,79^{***} \pm 0,07$

Примечание. Здесь и в табл. 3-4: \* –  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой, \*\* –  $p < 0,05$  по сравнению с началом исследования.

Уровень активности НАГ в нкат/1 ммоль креатинина мочи

НАГ	Группы			
	контрольная (n=30)	сравнения (n=27)	ХСН I без СД2 (n=15)	ХСН I + СД2 (n=16)
Начало исследования	1,34 ± 0,14	1,76* ± 0,17	22,75* ± 5,97	17,24* ± 2,47
Через 3 мес	-	-	12,36** ± 2,65	26,7* ± 6,03
Через 6 мес	-	-	14,1** ± 5,23	34,6** ± 9,73

Таблица 4

Уровень активности ЛААП в нкат/1 ммоль креатинина мочи

ЛААП	Группы			
	контрольная (n=30)	сравнения (n=27)	ХСН I без СД2 (n=15)	ХСН I + СД2 (n=16)
Начало исследования	0,72 ± 0,09	1,18* ± 0,21	18,01* ± 3,93	17,55* ± 3,83
Через 3 мес	-	-	9,41** ± 1,62	14,97 ± 3,72
Через 6 мес	-	-	11,24** ± 2,99	13,13** ± 3,94

статистики. Исследование проведено на базе ГБУЗ «ООКБ» г. Оренбурга.

**Результаты.** В результате исследования были получены следующие данные, представленные в табл. 1-4.

**Обсуждение.** В результате исследования было выяснено, что терапия симвастатином не влияет на скорость клубочковой фильтрации у пациентов с бессимптомной дисфункцией сердца. Повышенные цифры СКФ в подгруппе ХСН I + СД2 обусловлены имеющейся у таких пациентов гиперфильтрацией. Обнаружен повышенный уровень цистатина С в моче обследуемых группы сравнения по сравнению с контрольной группой, концентрация цистатина С основных подгрупп статистически достоверно выше показателей контрольной группы. На фоне терапии симвастатином в течение 6 месяцев, уровень данного анализа статистически достоверно повышается. Активность ЛААП и НАГ на фоне терапии симвастатином в течение срока наблюдения в подгруппе ХСН I без СД2 достоверно снижается. В подгруппе ХСН I + СД2 выявлено снижение концентрации ЛААП и повышение активности НАГ, что может говорить о возникшей дистрофии эпителия щеточной каймы на фоне терапии симвастатином.

#### Выводы.

1. Терапия симвастатином в течение 6 мес пациентов с начальной стадией сердечной недостаточности в суточной дозировке 20 мг не ухудшает функцию клубочков в виде снижения СКФ.

2. Уровень цистатина С выше у лиц с ожирением без сердечной недостаточности и достоверно выше у лиц с бессимптомной сердечной недостаточностью.

3. Прием симвастатина в дозе 20 мг/сут не влияет на концентрацию НАГ и ЛААП у пациентов с ХСН I без СД2.

4. В результате гипополидемической терапии симвастатином в суточной дозировке 20 мг у пациентов с ХСН I+СД2 наблюдается рост активности НАГ при одновременном снижении концентрации ЛААП, что может быть обусловлено дистрофией эпителия проксимальных почечных канальцев, на фоне дополнительной нагрузки на него с учетом частично почечного пути метаболизма симвастатина.

**Финансирование.** Исследование проведено при финансовой поддержке ФБГОУ ВО Оренбургского ГМУ Минздрава России.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА (пп. 3-23 см. REFERENCES)

1. Лавренова Т. П. Ферменты мочи и их значение для диагностики поражения почек: (обзор литературы.) *Лабораторное дело.* 1990; 7: 3-6.
2. Муромцева Г. А., Концевая А. В., Константинов В. В., Артамонова Г. В., Гагагонова Т. М., Дупляков Д. В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2014; 13 (6): 4–11.

#### REFERENCES

1. Lavrenova T. P. The enzymes of the urine and their significance for the diagnosis of renal disease:(review of literature). *Laboratornoe delo.* 1990; 7: 3-6. (in Russian)
2. Muromtseva G. A., Kontsevaya A.V., Konstantinov V. V., Artamonov, V. G, Galaganova T. M., Duplyakov D. V. et al. Prevalence of risk factors for non-communicable diseases in the Russian population in 2012-2013. Results of the study ESSE-RF. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* 2014; 13 (6): 4-11. (in Russian)
3. Adelman R. D. Obesity and renal disease. *Current opinion in nephrology and hypertension.* 2002; 11 (3): 331–5.
4. Chagnac A., Weinstein T., Herman M., Hirsh J., Gafter U., Ori Y. The effects of weight loss on renal function in patients with severe obesity. *Journal of the American Society of Nephrology* 2003; 14: 1480-6.
5. Chen H.M., Li S.J., Chen H.P., Wang Q.W., Li L.S., Liu Z.H. Obesity-related glomerulopathy in China: a case series of 90 patients. *American Journal of Kidney Diseases.* 2008; 52: 58–65.
6. Farag Y.M., Gaballa M.R. Diabesity: an overview of farisings epidemic. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2011; 26: 28–35.
7. Gokkusu C.A., Ozden T.A., Gul H., Yildis A. Relationship between plasma cystatin C and creatinine in chronic renal diseases and Tx – transplant patients. *Clinical Biochemistry.* 2004; 37 (2): 94–7.
8. Grubb A. Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids *Clinical nephrology.* 1992; 38: 20–7.
9. Herget-Rosenthal S., Bokenkamp A., Hofmann W. How to estimate GRF – serum creatinine, serum cystatin C or equations? *Clinical Biochemistry.* 2007; 40 (4): 153–61.
10. Hernández E., Praga M., Herrero J.C., Morales E., Revilla Y., Díaz-González R., Rodicio J.L. Influence of Obesity on the appearance of Proteinuria and Renal Insufficiency after Unilateral Nephrectomy. *Kidney International.* 2000; 58: 2111- 2118.
11. James W.P.T., Jackson-Leach R., Mhurdu C.N., Kalamara E., Shayeghi M., Rigby N., Nishida C., Rodgers A. Overweight and Obesity. In

- Comparative Quantification of Health Risks: Global and Regional Burden of Disease Attributable to Selected Major Risk Factors: eds. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Murray CJL. WHO, Geneva, 2003.
12. Jiao L., Berrington de Gonzalez A., Hartge P., Pfeiffer R.M., Park Y., et al. Body mass index, effect modifiers, and risk of pancreatic cancer: a pooled study of seven prospective cohorts // *Cancer Causes & Control*. 2010; 21 (8): 1305–14.
  13. Jungheim E.S., Travieso J.L., Carson K.R., Moley K.H. Obesity and reproductive function. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 2012; 39 (4): 479–93.
  14. Kambham N., Markowitz G.S., Valeri A.M., Lin J., D'Agati V.D. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney International*. 2001; 59:1498–1509.
  15. Kambham N., Markowitz G.S., Valeri A.M., Lin J., D'Agati V.D. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney International*. 2001; 59: 1498–1509.
  16. Katayama Shigehiro, Yagi Shinji, Hitoshi Amamoto, Yamaguchi Masako, Izumida Taro, Noguchi Yuichi, Inaba Munemichi, Inukai Kouichi. Is renoprotection by angiotensin receptor blocker dependent on blood pressure?: the Saitama Medical School, Albuminuria Reduction in Diabetics with Valsartan (STAR) study. *Hypertension Research*. 2007; 30 (6): 529–33.
  17. Ligibel J.A., Alfano C.M., Courneya K.S. American Society of Clinical Oncology position statement on obesity and cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2014; 32(31): 3568–74.
  18. Mahmood T.A., Arulkumaran S. Obesity: A ticking time bomb for reproductive health. *Newnes*. 2012. ISBN-13: 978-0-124-16045-3.
  19. Ng Marie, Fleming Tom, Robinson Margaret M., Thomson Blake, Gakidou Emmanuel. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*. 2014; 384 (9945): 766–81.
  20. Praga M., Borstein B., Andres A. Clinical features and long-term outcome of obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2001. 16, 1790–8.
  21. Waters Jill, Ashford Janet, Jaeger Burkar, Cn Verboom, Wonnacott Sue. Use of moxonidine as initial therapy and in combination in the treatment of essential hypertension-results of the TOPIC (Trial Of Physiotens In Combination) Study. *Journal of Clinical and Basic Cardiology*. 1999; 2 (2):219–24.
  22. World Health Organization Media Centre. Obesity and overweight. Fact sheet no Geneva: World Health Organization; 2013.
  23. Wu Yichao, Liu Zhihong, Xiang Zhaoying, Zeng Caihong, Chen Zhaohong, Ma Xiaojing, Li Leishi. Obesity-related glomerulopathy: insights from gene expression profiles of the glomeruli derived from renal biopsy samples. *Endocrinology*. 2006; 147: 44-50.

Поступила 13.02.20  
Принята к печати 15.06.20