

ИЗУЧЕНИЕ ЦИТОКИНОВ И АНТИМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ БОЛЕЗНЯМИ ПОЧЕК

Латифо́ва Н.Ф., Эфе́нди́ев А.М., Баги́рова С.А., Джафа́рова Г.А., Гафа́ров И.А.

Азербайджанский медицинский университет, Баку, e-mail: latifovanurana@mail.ru

В последнее время значительное внимание уделяется иммунным механизмам в развитии хронической почечной недостаточности (ХПН). Известно, что цитокины и антимикробные пептиды (АМП) являются активными компонентами процессов воспаления. Целью исследования явилось изучение цитокинов и АМП у больных ХПН. Обследовано 54 пациента с ХПН, находящихся на гемодиализе (из них 24 больных сахарным диабетом, а 30 больных - хроническим гломерулонефритом). Уровни цитокинов – интерлейкин (ИЛ)-6, ИЛ-8, ИЛ-10, фактор некроза опухоли альфа (α -ФНО) и АМП (кальпротектин, кателицидин, L-FABP) определяли иммуноферментным методом. Установлено, что у больных ХПН уровень провоспалительных цитокинов и АМП значительно повышен по сравнению с контрольной группой, так как уровень ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , кальпротектина и L-FABP был соответственно достоверно повышен по сравнению с контрольной группой. Наиболее повышенные результаты получены у больных гломерулонефритом, осложненным ХПН. Сравнительные результаты исследования обеих групп показывают, что у больных с ХПН уровень ИЛ-8, кальпротектина и L-FABP соответственно на 50,9% ($p_1=0,046$); на 38,7% ($p_1=0,039$) и в 2,1 раза ($p_1=0,002$) повышен по сравнению с больными СД. Таким образом, нарушение баланса в системе цитокинов со сдвигом в сторону повышения уровня провоспалительных цитокинов и увеличение АМП является специфическим патогенетическим звеном развития воспаления у больных ХПН.

Ключевые слова: цитокины, антимикробные пептиды, воспаление, ХПН, гломерулонефрит, сахарный диабет.

STUDY OF CYTOKINES AND ANTIMICROBIAL PEPTIDES IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

Latifova N.F., Efendiev A.M., Bagirova S.A., Jafarova G.A., Gafarov I.A.

Azerbaijan Medical University, Baku, e-mail: latifovanurana@mail.ru

Recently, considerable attention has been paid to the immune mechanisms in the development of chronic kidney disease (CKD). It is known that cytokines and antimicrobial peptides (AMP) are active components of inflammation processes. The aim of the study was the study of cytokines and AMP in patients with CKD. 54 patients with chronic kidney disease (24 of them with diabetes, and 30 of them with chronic glomerulonephritis) were examined on hemodialysis. The levels of cytokines - IL-6, IL-8, IL-10, tumor necrosis factor alpha (α -TNF) and AMP (calprotectin, cathelicidin, L-FABP) were determined by an enzyme immunoassay. That in patients with chronic kidney disease, it has been established the level of pro-inflammatory cytokines and the AMP is significantly increased compared with the control, since the level of IL-6, IL-8, TNF- α , calprotectin and L-FABP was respectively significantly increased compared with the control group. The most elevated results were obtained in patients with glomerulonephritis with complicated by CKD. Comparative results of the study of both groups show that in patients with CGN the level of IL-8, calprotectin and L-FABP, respectively, by 50.9% ($p_1 = 0.046$); 38.7% ($p_1 = 0.039$) and 2.1 times ($p_1 = 0.002$) increased compared with patients with diabetes. Thus, an imbalance in the cytokine system with a shift towards an increase in the level of pro-inflammatory cytokines and an increase in the AMP is a specific pathogenetic link in the development of inflammation in patients with chronic kidney disease.

Keywords: cytokines, antimicrobial peptides, inflammation, chronic kidney disease, glomerulonephritis, diabetes mellitus

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) в связи с повышением смертности, ухудшением качества жизни и увеличением расходов на здравоохранение является крайне актуальной проблемой здравоохранения во всем мире [1]. В последнее время патогенез хронической почечной недостаточности интенсивно изучается в урологии. ХПН

характеризуется прогрессирующим фиброзом клубочков и потерей функции нефрона вследствие гломерулярного склероза и атрофии канальцев независимо от этиологии заболеваний почек. ХПН развивается в итоге хронического гломерулонефрита (ХГН), наследственных нефритов, хронического пиелонефрита, хронического тубулоинтерстициального нефрита и нефросклероза, диабетического гломерулосклероза и других заболеваний, которые поражают почки [2]. ХГН – прогрессирующее воспалительное заболевание почек, характеризуется необратимым и прогрессирующим клубочковым и тубулоинтерстициальным фиброзом [3]. Сахарный диабет (СД) также является одной из основных причин почечной недостаточности, так как в настоящее время более 247 000 человек живут с почечной недостаточностью, приобретенной в результате диабета. Патогенез ХПН при СД является многофакторным и включает гиперфльтрацию и усиленный синтез гликозилированных конечных продуктов. Изменения интерстициальной ткани почек при СД характеризуются утолщением тубулярных базальных мембран, развитием диффузного фиброза интерстиция, атрофией канальцев. Инфильтрирующие лейкоциты, взаимодействующие с почечными клетками, играют важную роль во время инициирования и прогрессирования гломерулонефрита и гломерулосклероза [4].

Диагностика и лечение заболеваний почек на ранней стадии может предотвратить развитие ХПН. Изучение новых биохимических маркеров и внедрение в практику играет важную роль для раннего выявления хронических заболеваний почек.

В этой статье рассматриваются научные данные о возможной роли иммуновоспалительных медиаторов в патофизиологии ХПН независимо от этиологии. Известно, что при гломерулопатиях, а также при СД второго типа воспалительный процесс приводит к прогрессированию ХПН. Механизмы, посредством которых воспалительный процесс приводит к ухудшению почечной функции, до конца не выяснены. Известно, что иммуновоспалительные медиаторы модулируют эндотелиальную функцию, адгезию и интерстициальную миграцию циркулирующих иммунных клеток (моноцитов, лейкоцитов или нейтрофилов) [5].

В последние годы растет интерес к роли различных цитокинов и антимикробных пептидов (АМП) в ХПН. Имеются данные о том, что в основе патогенеза ХПН лежат иммунологические нарушения, которые запускают реакции цитокинового каскада. При этом происходит активация продукции и секреции различных цитокинов и антимикробных пептидов (АМП), так как они играют важную роль в иммунологических изменениях. Цитокины - низкомолекулярные растворимые белки, секретируемые лейкоцитами и другими клетками в ответ на антигенные стимулы. Они участвуют в регуляции межклеточных и межсистемных взаимодействий, стимулируют или ингибируют рост, дифференцировку,

функциональную активность и апоптоз различных клеток, в том числе иммунных [6]. Предполагается, что при взаимодействии с рецепторами, локализованными в клеточной мембране, цитокины регулируют транскрипцию ряда генов и определяют модификацию клеток почечной ткани. Цитокины в почечной ткани индуцируют локальную пролиферацию тубулярных и интерстициальных клеток и синтез внеклеточного матрикса [7; 8].

Провоспалительные цитокины несут защитную функцию, поскольку обеспечивают миграцию в очаг воспаления эффекторных клеток (нейтрофилов, макрофагов), стимулируют их фагоцитарную, бактерицидную активность и индуцируют запуск антигенспецифического иммунного ответа. Нужно также отметить, что избыточная и генерализованная продукция провоспалительных цитокинов приводит к развитию органных дисфункций [6].

Цитокины, такие как интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-8 и фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α), являются медиаторами воспаления, которые играют важную роль в патогенезе ХПН [9]. Интерлейкин-10 (ИЛ-10) обладает иммуномодулирующими свойствами и ингибирует воспалительные процессы [10].

ИЛ-6 является провоспалительным цитокином, продуцируемым несколькими клетками, включая моноциты и мезангиальные клетки почек. ИЛ-6 индуцирует дифференцировку В-лимфоцитов в клетки, продуцирующие антитела. Кроме того, этот цитокин стимулирует пролиферацию мезангиальных клеток и играет ключевую роль в прогрессировании гломерулосклероза [11].

ИЛ-8 / CXCL8 принадлежит к подсемейству хемокинов и является преимущественно нейтрофильным хемоаттрактантом. Имеются также клинические и экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что этот хемокин влияет на проницаемость клубочков. Гарин заметил, что введение ИЛ-8 / CXCL8 вызывает протеинурию у животных, возможно, за счет повышения проницаемости клубочков [12].

ФНО- α – является провоспалительным цитокином, его синтез стимулируется ангиотензином II, который играет важную роль в дифференцировке миофибробластов и активации NF- κ B. В экспериментальной модели серповидной гломерулосклероза генетический дефицит TNF- α и фармакологическое ингибирование этого цитокина ослабляют развитие поражений клубочков [9; 12].

ИЛ-10 продуцируется несколькими субпопуляциями Т-клеток, такими как Th2 и T-регуляторные клетки, NK-клетки и различные типы клеток, включая макрофаги, дендритные клетки и В-клетки. ИЛ-10 ингибирует активацию и дифференцировку антигенстимулирующих клеток, таких как дендритные клетки и макрофаги. ИЛ-10 подавляет экспрессию основного комплекса гистосовместимости класса II и уменьшает секрецию провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α , ИЛ-12, ИЛ-1 β и другие. ИЛ-10

также регулирует рост и дифференцировку В-клеток, НК-клеток, цитотоксических Т- и Т-хелперов, тучных клеток, кератиноцитов и эндотелиальных и мезангиальных клеток. ИЛ-10 защищает хозяина от различных бактериальных, паразитарных, вирусных или грибковых патогенов. В почках ИЛ-10 секретируется главным образом мезангиальными и эндотелиальными клетками. Мезангиальные клетки являются основным локальным источником ИЛ-10 в нормальной почке. ИЛ-10 играет важную роль в регуляции и поддержании нормальной функции почек, а также при остром поражении почек и в прогрессировании ХПН. ИЛ-10 может способствовать отложению иммунных комплексов в мезангии, тем самым способствует прогрессированию повреждения клубочков [10].

АМП являются неспецифическими факторами гуморального иммунитета, обладают эндотоксин-нейтрализующей и иммуномодулирующей активностью. АМП, участвуя в цитокиновом каскаде, являются важными активаторами воспалительного процесса. В последнее время в патогенезе ХПН наиболее активно изучается роль АМП, таких как кальпротектин, кателицидин, L-FABP (L-белок, связывающий жирные кислоты) [13-15].

Роль цитокинов и АМП в развитии ХПН различного генеза до конца не изучена, но предполагается, что они имеют важное значение в развитии и прогрессировании воспаления при хронической болезни почек. Изучение уровней цитокинов и АМП позволяет определить тяжесть воспалительного процесса и прогнозировать дальнейшее течение ХПН.

Цель работы: сравнительное изучение уровней про- и противовоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли (ФНО- α), ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10)) и АМП (кальпротектин, кателицидин, L-FABP) в сыворотке крови больных с хроническими болезнями почек.

Материалы и методы исследования. В исследовании участвовали 54 пациента с терминальной стадией ХПН, получающих постоянный гемодиализ. Образцы венозной крови брали у всех больных не ранее чем через двое суток после последней процедуры гемодиализа. У 24 из них ХПН развивался на фоне сахарного диабета, а у 30 больных – на фоне ХГН. Контрольную группу составили 17 практически здоровых людей. Во всех образцах (сыворотка крови) определяли ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- α , кальпротектин, кателицидин, L-FABP при помощи иммуноферментного анализа на анализаторе Stat Fax 303 Plus (США) с использованием коммерческой тест-системы Vector Best (Россия). Анализ проводили в соответствии с инструкцией производителя [16; 17]. Статистическое исследование проводили с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни, используя программы EXCEL-2013 и SPSS-20 (США). Корреляционный анализ был проведен с помощью статистического анализа Спирмена [18; 19].

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты исследования показали значительное увеличение содержания всех исследованных провоспалительных цитокинов и

АМП в плазме крови больных, находящихся на хроническом гемодиализе.

Обнаружено значительное увеличение содержания цитокинов у больных ХПН по сравнению с контрольной группой, так как у больных ХПН с СД уровень ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α был соответственно достоверно повышен в 5,9 раза ($p<0,001$), в 2,5 раза ($p<0,001$) и в 4,4 раза ($p<0,001$) по сравнению с контрольной группой. По содержанию всех исследованных цитокинов группа с ХГН статистически значимо отличалась от таковой контрольной. При оценке цитокинового статуса у больных ХГН было установлено, что уровень ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО был соответственно повышен в 6,4 раза ($p<0,001$), в 3,7 раза ($p=0,001$) и в 5,7 раза ($p<0,001$) по сравнению с контрольной группой (таблица 1).

Таблица 1

Показатели некоторых цитокинов в сыворотке больных хронической почечной недостаточностью

Группы, осложнённые ХПН		Показатели			
		ИЛ-6, пг/мл	ИЛ-8, пг/мл	ИЛ-10, пг/мл	ФНО- α , пг/мл
ХПН	Больные ХПН (n=30)	13,8 \pm 1,2 (5,1-24,7) $p<0,001$	45,7 \pm 4,1 (11,-80,0) $p=0,001$	12,6 \pm 0,8 (5,3-19,9)	4,95 \pm 0,51 (0,5-9,27) $p<0,001$
	Больные СД (n=24)	12,6 \pm 1,3 (2,9-22,6) $p<0,001$	30,5 \pm 2,9 (10,9-62,4) $p<0,001$ $p_1=0,046$	14,1 \pm 1,1 (4,5-24,5)	3,86 \pm 0,53 (0,67-9,19) $p<0,001$
Контроль (n=17)		2,1 \pm 0,2 (0,1-3,1)	12,4 \pm 1,2 (4,5-18,7)	13,4 \pm 1,7 (0,3-23,5)	0,87-0,14 (0-1,8)

Примечание: p – статистически значимо по отношению к контролю; p_1 – статистически значимо по отношению к больным СД, осложнённым ХПН.

Сравнительные результаты исследования обеих групп показывают, что у больных с ХГН уровень ИЛ-8 на 50,9% ($p_1=0,046$) повышен по сравнению с больными СД. По всем остальным цитокинам статистически значимых различий между группами выявлено не было. При этом уровень ИЛ-6 и ФНО- α было соответственно повышен на 9,9% и на 28,3% по сравнению с данными группы ХГН.

Повышение содержания ИЛ-6 при ХПН можно рассматривать как защитный механизм в ответ на повышение концентрации провоспалительных цитокинов. ИЛ-6 является мощным провоспалительным цитокином, ингибируя образование ИЛ-1 и ФНО- α , завершает развитие воспалительной реакции. Некоторые клетки почек, включая подоциты, эндотелиальные клетки, мезангиальные клетки и эпителиальные клетки канальцев (TECs), могут секретировать ИЛ-6 в определенных условиях. Помимо провоспалительных факторов, высокое содержание глюкозы также приводит к увеличению секреции ИЛ-6. Имеются данные о том, что блокирование ИЛ-6 и его последующих медиаторов, таких как ИЛ-6R и

gp130, может ослаблять прогрессирование диабетической нефропатии (DN). Между тем сниженный клиренс IL-6 из-за нарушения функции почек также способствует его накоплению [9; 11].

IL-8 является основным хемотаксическим фактором для нейтрофилов, вызывая экспрессию молекул адгезии и усиливая прилипание нейтрофилов к эндотелиальным клеткам и субэндотелиальным матричным белкам, способствуя активации местного иммунитета. При этом усиление секреции ИЛ-8 активизирует миграцию в очаг воспаления нейтрофилов, продуктов окислительного стресса, приводит к подавлению процессов репарации и прогрессированию воспаления. Анализируя данные таблицы 1, следует указать, что имеется достоверное различие в уровнях ИЛ-8 между группами с СД и ХГН, что говорит о важной роли этого цитокина в развитии воспаления [12].

ФНО- α стимулирует продукцию ИЛ-1, ИЛ-6 и самого ФНО- α , процессы адгезии, антителообразования В-клетками. Увеличение концентрации ФНО- α говорит об участии отдельных хемокиновых сигнальных механизмов в прогрессирующем воспалении [9].

Существует несколько объяснений высокого уровня цитокинов у больных ХПН. К факторам, вызывающим воспаление у больных ХПН, можно отнести оксидативный стресс, накопление продуктов карбонильного стресса и патологически модифицированных белков, например гликированных белков вследствие сниженного почечного клиренса. Провоспалительные цитокины стимулируют синтез и выделение лейкоцитами и эндотелиальными клетками других провоспалительных цитокинов (ИЛ-8 и др.) и тем самым активируют клетки на продукцию медиаторов воспаления (лейкотриенов, гистамина, простагландинов, оксида азота и других). Провоспалительные цитокины и факторы роста индуцируют инфильтрацию макрофагов и провоцируют интерстициальный фиброз. Эти процессы в совокупности в конечном итоге приводят к нарушению функции почек и прогрессированию ХПН [5; 7; 8].

Также воспалению может способствовать инфицирование сосудистого доступа и перитонеальный диализ. У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности гемодиализ и перитонеальный диализ сами по себе стимулируют воспалительные реакции и увеличивают синтез ИЛ-6 [11].

В наших исследованиях достоверных различий по ИЛ-10 в двух группах не обнаружено, наоборот, наблюдалась тенденция понижения ИЛ-10 по сравнению с группой СД. ИЛ-10 является противовоспалительным цитокином и снижает выработку провоспалительных цитокинов Т- и НК-клетками [10].

При оценке АМП у больных СД наблюдается повышение уровня кальпротектина и L-FABP соответственно в 2,5 раза ($p < 0,001$) и 6,1 раза ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной

группой. При ХГН содержание кальпротектина и L-FABP также значительно увеличивается соответственно в 3,5 раза ($p=0,003$) и в 13,0 раза ($p<0,001$) по сравнению с контрольной группой. Результаты сравнительного анализа показывают, что уровень кальпротектина и L-FABP соответственно повышен на 38,7% ($p_1=0,039$) и в 2,1 раза ($p_1=0,002$) по отношению к группе СД (таблица 2).

Таблица 2

Показатели некоторых антимикробных пептидов в сыворотке больных хронической почечной недостаточностью

Группы		Показатели		
		Кальпротектин, пг/мл	L-FABP, нг/мл	Кателицидин, мкг/мл
ХПН	Больные ХГН (n=30)	329,7±11,3 (237-415) $p=0,003$ $p_1=0,039$	4,566±0,238 (2,53-6,79) $p<0,001$ $p_1=0,002$	0,715±0,075 (0,2-1,37)
	Больные СД (n=24)	237,8±13,9 (127,3-348,2) $p<0,001$	2,152±0,210 (0,44-3,75) $p<0,001$	0,885±0,102 (0,17-1,75)
Контроль (n=17)		95,5±2,0 (81,5-106,7)	0,351±0,023 (0,18-0,51)	0,691±0,066 (0,176-1,01)

Примечание: p – статистически значимо по отношению к контролю; p_1 – статистически значимо по отношению к больным СД, осложнённым ХПН.

Кальпротектин - основной белок цитозола нейтрофилов, высвобождается во время их активации. Поэтому кальпротектин является чувствительным маркером активности нейтрофилов и считается одним из медиаторов воспалительного процесса. Кальпротектин участвует в процессах врожденного иммунитета, хемотаксисе и адгезии лейкоцитов. Кальпротектин в мезангиальных и эндотелиальных клетках почки, стимулируя секрецию ИЛ-6 и ФНО- α , играет ключевую роль при ХГН. Поэтому полная блокада кальпротектина позволяет предотвратить развитие гломерулонефрита [13].

В последнее время прогностическое значение L-FABP при заболеваниях почек привлекло значительное внимание. В настоящем исследовании мы наблюдали повышение уровня L-FABP в сыворотке крови в обеих группах больных с ХПН. L-FABP синтезируется в проксимальных канальцах почек, является маркером интерстициального воспаления и фиброза при ХПН. Повышенное содержание L-FABP является одним из диагностических маркеров при почечных дисфункциях, отражает прогрессирование тубулоинтерстициального повреждения и, следовательно, может быть полезным маркером для мониторинга прогрессирования ХПН. L-FABP - потенциальный новый биомаркер почечной дисфункции. Этот маркер может быть особенно чувствительным, потому что он отражает как гломерулярные, так и тубулоинтерстициальные патологические изменения, которые

происходят на ранней стадии заболевания [14].

В обеих группах больных достоверных различий по уровню кателицидина выявлено не было, наоборот, у больных с ХГН уровень кателицидина понижен на 19,1% по сравнению с больными СД. В группе СД уровень кателицидина меняется в пределах контроля.

Кателицидин обнаруживается главным образом в гранулах нейтрофилов, а также продуцируется и секретируется моноцитами, макрофагами, эпителиальными и другими типами клеток. Кателицидин стимулирует миграцию, пролиферацию и инвазию клеток, регулирует апоптоз, останавливает клеточный цикл, регулирует синтез цитокинов, повышает трансэпителиальную проницаемость эпителиальных клеток. Низкий уровень кателицидина, возможно, связан со снижением уровня 25D при ХПН [15].

По результатам корреляционного анализа наблюдается взаимосвязь между цитокинами и L-FABP. Положительная корреляция между ИЛ-6 и ИЛ-8 ($r=0,501$; $p<0,001$), с ИЛ-8 и ФНО- α ($r=0,382$; $p<0,001$) доказывает роль ИЛ-6 в индукции секреции ИЛ-8, который в свою очередь играет важную роль в синтезе ФНО- α . Наблюдаемая положительная корреляция между ИЛ-6 и L-FABP ($r=0,706$; $p<0,001$), ИЛ-8 и L-FABP ($r=0,473$; $p<0,001$) показывает, что цитокины во время воспалительного процесса усиливают секрецию L-FABP. Не было установлено корреляционной связи между кальпротектином и кателицидином.

Таким образом, ХГН приводят к более быстрому ухудшению почечной функции по сравнению с СД второго типа. Независимо от основного иммунологического механизма, начало гломерулярного повреждения характеризуется продукцией медиаторов воспаления, таких как цитокины, хемокины и АМП, которые активируют лейкоциты, макрофаги и собственные клубочковые клетки. Увеличение синтеза цитокинов и АМП приводит к усилению воспалительного ответа лимфоцитами и макрофагами, собственных гломерулярных клеток. Одновременно происходит активация мезангиальных клеток, которые в свою очередь модифицируют превращение фибробластов, способные синтезировать протеазы, цитокины и окислительные медиаторы.

Выводы. В обеих группах ХПН отмечен дисбаланс в сторону увеличения концентрации провоспалительных цитокинов. Существуют различия между группами СД и ХГН по уровню исследованных цитокинов и АМП, так как у больных ХГН на фоне воспалительного процесса наблюдается наиболее высокое содержание ИЛ-8 и L-FABP. Таким образом, результаты проведенного исследования позволили подтвердить важную роль цитокиновых и АМП взаимодействий в патогенезе воспаления при хронических болезнях почек и использование их в качестве раннего маркера хронического повреждения почек.

Список литературы

1. Hill N.R., Fatoba S.T., Oke J.L., Hirst J.A., O'Callaghan C.A., Lasserson D.S., Hobbs F.R. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS ONE. 2016. vol. 11 no. 7. e0158765.
2. Naqvi R. Glomerulonephritis Contributing to Chronic Kidney Disease. Urol. Nephrol. Open Access J. 2017. vol. 5. no 4. P. 00179. DOI: 10.15406.
3. Alicic R.Z., Michele T. Rooney and Katherine R. Tuttle Diabetic Kidney Disease Challenges, Progress, and Possibilities. CJASN. 2017. vol. 12. no 12. P. 2032-2045.
4. Шамхалова М.Ш., Трубицына Н.П., Зайцева Н.В., Шестакова М.В. Особенности почечной патологии у больных сахарным диабетом 2 типа // Трудный пациент. 2006. № 8. Т. 4. С. 73-78.
5. Vianna H.R., Bouissou C.M., Soares M., Tavares M.S., Teixeira M.M. Simoes A.C. Inflammation in chronic kidney disease: the role of cytokines. Bras. Nefrol. 2011. vol. 33. no 3. P. 351-364.
6. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Издательство Фолиант, 2008. 552 с.
7. Ortega L.M., Fornoni A. Role of cytokines in the pathogenesis of acute and chronic kidney disease, glomerulonephritis, and end-stage kidney disease. International Journal of Interferon. Cytokine and Mediator Research. 2010. vol. 2. no 5. P. 49-62.
8. Рагимова Р.Р., Азизова Г.И., Эфендиев И.М. Изучение некоторых цитокинов и иммунных параметров при хронической недостаточности // Цитокины и воспаление. 2009. № 8 (3). С. 46-49.
9. Stenvinkel P., Ketteler M., Johnson R.J., Lindholm B., Pecoits-Filho R., Riella M., Heimbürger O., Cederholm T., Girndt M. IL-10, IL-6, and TNF-alpha: central factors in the altered cytokine network of uremia--the good, the bad, and the ugly. Kidney Int. 2005. vol. 67. no 4. P. 1216-1233.
10. Sinuani I., Beberashvili I., Averbukh Z., Sandbank J. Role of IL-10 in the progression of kidney disease. World J Transplant. 2013. vol. 3. no 4. P. 91-98.
11. Hua Su, Chun-Tao Lei, Chun Zhang. Interleukin-6 Signaling Pathway and Its Role in Kidney Disease: An Update. Front Immunol. 2017. no 8. P. 405.
12. Alwahaibi N., Alissaei H., Al-Kalbani A., Alabri N., Allawati Z., Albalooshi M. Evaluation of interleukin-2, interleukin-8, and tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis in hemodialysis and renal transplant patients and healthy controls. Saudi J. Kidney Dis. Transpl. 2016. vol. 27. P. 1123-1128.
13. Ruth J.P., Hsu-Han W.G., Rajakaruna K.E., Papakrivopoulou T.V., Charles D.P., H. Terence

H.C., Alan D.S. S100A8/A9 (Calprotectin) Is Critical for Development of Glomerulonephritis and Promotes Inflammatory Leukocyte–Renal Cell Interactions. *The American Journal of Pathology*. 2015. vol. 185. no 5. P. 1264-1274.

14. Xu Y., Xie Y., Shao X., Ni Z., Mou S. L-FABP: A novel biomarker of kidney disease. *Clin. Chim. Acta*. 2015. vol. 445. no 5. P.85-90.

15. Leaf D.E., Croy H.E., Abrahams S.J., Raed A., Sushrut S., Waikar S.S. Cathelicidin antimicrobial protein, vitamin D, and risk of death in critically ill patients. *Crit. Care*. 2015. vol. 19. no 1. P. 80.

16. Орадова А.Ш., Устенова Г.О., Стабаева Г.С. Методы исследования цитокинов (обзорная статья) // *Medicine*. 2014. № 10. С. 84-87.

17. Меньшиков В.В., Лукичева Т.И., Михайлов Ю.Е., Берсенева Е.А. Клинико-лабораторные аналитические технологии и оборудование: учеб. пособие. М.: Академия. 1-е изд., 2007. 240 с.

18. Riffenburgh R.H. *Statistics in Medicine*. Academic Press, 2005. 672 p.

19. Должников В.А., Стученков А.Б. *Excel*. СПб. БХБ- Петербург, 2008. 544 с.