

Роль цитокинов в прогрессировании хронической болезни почек у детей

Т.П. Макарова, А.В. Ишбулдина

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

Cytokines and progressive chronic kidney disease in children

T.P. Makarova, A.V. Ishbuldina

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Проблема хронизации заболеваний почек остается одной из актуальных в нефрологии. Накоплены данные о многогранности механизмов участия цитокинов в развитии и прогнозировании патологических состояний. В выполненных в последние годы исследованиях особое внимание уделяется изучению механизмов местного воспаления с исследованием уровня интерлейкинов в моче. Цитокины осуществляют взаимосвязь между неспецифическими защитными реакциями и специфическим иммунитетом. Синтезируясь в очаге воспаления, цитокины воздействуют практически на все клетки, участвующие в воспалении. В случае несостоятельности местных защитных реакций цитокины попадают в циркуляцию и их действие проявляется на системном уровне, что приводит к развитию острофазового ответа в организме. В обзоре представлены данные о цитокиновом статусе при хронической болезни почек у детей и его роли в прогрессировании заболевания. Подчеркнута научная и практическая значимость исследований цитокинового статуса при хронических заболеваниях почек.

Ключевые слова: дети, интерлейкины, цитокины, хроническая болезнь почек, пиелонефрит, гломерулонефрит.

Для цитирования: Макарова Т.П., Ишбулдина А.В. Роль цитокинов в прогрессировании хронической болезни почек у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(4): 25–31. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-4-25-31

The problem of chronic kidney disease is one of the urgent problems in nephrology. There is data on the multifaceted participation of cytokines in the development and prognosis of pathological conditions. The recent studies are focused on the mechanisms of local inflammation with the analysis of interleukins level in the urine. Cytokines are mediators between nonspecific defense reactions and specific immunity. Being synthesized in the focus of inflammation, cytokines influence almost all cells involved in inflammation. In case of local defense failure, cytokines enter the circulation and act at the systemic level, developing an acute phase response in the body. The review presents data on the cytokine status in chronic kidney disease in children and its role in the progression of the disease. The authors emphasize the scientific and practical significance of studies of the cytokine status in chronic kidney diseases.

Key words: children, interleukins, cytokines, chronic kidney disease, pyelonephritis, glomerulonephritis.

For citation: Makarova T.P., Ishbuldina A.V. Cytokines and progressive chronic kidney disease in children. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2021; 66:(4): 25–31 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-4-25-31

Несмотря на существование многочисленных методов диагностики и лечения хронической болезни почек, до настоящего времени изучаются возможности новых методических приемов, направленных на оценку активности заболевания, стойкости клинико-лабораторной ремиссии и оптимизации терапии. В этом контексте изучение показателей местного воспаления и местной защиты с позиции изучения интерлейкинов у детей с хроническими заболеваниями почек приобретает большое значение.

Хроническая болезнь почек – наднозологическое понятие, объединяющее все состояния с сохраняющимися в течение 3 мес и более признаками повреждения почек по данным лабораторных и инструментальных исследований и/или со снижением фильтра-

ционной функции почек. Общеизвестно, что многие заболевания почек, манифестируя в детском возрасте, продолжают прогрессировать у подростков и взрослых. С клинической точки зрения понятие «хроническая болезнь почек» подразумевает неизбежное дальнейшее прогрессирование патологического процесса. Это повлекло за собой объединение различных нефрологических заболеваний в группу хронических болезней почек по рекомендации K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative). В педиатрии термин «хроническая болезнь почек» впервые применили R.J. Nogg и соавт. [1] в 2003 г. как заимствованный из терапевтической практики.

Установлено, что цитокины принимают участие в регуляции пролиферативных процессов, дифференцировки, роста, деятельности клеток [2, 3]. Интерлейкины (ИЛ) позволяют регулировать характер и продолжительность иммунного ответа и воспаления. Количественное содержание цитокинов и их соотношение отражают динамику патологического процесса, коррелируют с активностью заболевания, что позволяет судить об эффективности проводимой терапии и прогнозировать исход болезни [2–4]. Регуляторы естественного иммунитета – провоспа-

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Макарова Тамара Петровна – д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета,

ORCID: 0000-0002-5722-8490

e-mail: makarova-kgmu@mail.ru

Ишбулдина Анастасия Владимировна – к.м.н., асс. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета,

ORCID: 0000-0002-7533-3489

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

лительные цитокины: ИЛ-1 и ИЛ-6, фактор некроза опухоли (ФНО) альфа; хемокины (ИЛ-8), монокитарный хемотоксический белок (MCP-1) и др. участвуют в неспецифической защите организма от бактериальных и вирусных инфекций. Их основными мишенями служат клетки-фагоциты — макрофаги и гранулоциты. ИЛ-6 индуцирует дифференцировку В-лимфоцитов в клетки, продуцирующие антитела. Кроме того, этот цитокин стимулирует пролиферацию мезангиальных клеток и играет ключевую роль в прогрессировании гломеруллопатии [5]. ИЛ-8 принадлежит к подсемейству хемокинов и является преимущественно нейтрофильным хемотрактантом. Имеются также клинические и экспериментальные данные, свидетельствующие, что этот хемокин влияет на проницаемость клубочков [6]. ФНО-альфа — провоспалительный цитокин, синтез которого стимулируется ангиотензином II. ФНО-альфа участвует в дифференцировке миофибробластов и активации транскрипционного фактора NF-κB, который играет ключевую роль в регуляции генов, участвующих в воспалительных и иммунных реакциях. В экспериментальной модели серповидной гломеруллопатии генетически обусловленный дефицит ФНО альфа и фармакологическое ингибирование этого цитокина ослабляют развитие поражений клубочков [6, 7].

Цитокины, регулирующие специфические иммунные реакции — ИЛ-2 и ИЛ-4, трансформирующий фактор роста (ТФР) -бета белки участвуют в активации, росте и дифференцировке зрелых лимфоцитов. Цитокины, регулирующие воспалительные реакции, развивающиеся в процессе специфического иммунного ответа — интерферон-γ, который играет роль в адапционном и врожденном иммунитете, лимфотоксин, ИЛ-5, ИЛ-10 и др. Их основная функция — активация неспецифических эффекторных клеток: цитотоксических макрофагов и естественных киллеров [8]. ИЛ-10 ингибирует активацию и дифференцировку антигенстимулирующих клеток, таких как дендритные клетки и макрофаги, а также подавляет экспрессию основного комплекса гистосовместимости класса II и уменьшает секрецию провоспалительных цитокинов, таких как ФНО альфа, ИЛ-12, интерлейкин-1β и др. ИЛ-10, кроме того, регулирует рост и дифференцировку В-клеток, НК-клеток (CD8), цитотоксических Т-лимфоцитов и Т-хелперов, тучных клеток, кератиноцитов и эндотелиальных и мезангиальных клеток. В почках ИЛ-10 секретируется главным образом мезангиальными и эндотелиальными клетками и участвует в регуляции и поддержании нормальной функции почек в норме и при патологии, в том числе при прогрессировании хронической почечной недостаточности [9].

Важно отметить, что защитная роль провоспалительных цитокинов проявляется в случае, если эти медиаторы работают локально, в очаге воспаления,

однако избыточная и генерализованная продукция провоспалительных цитокинов приводит к органическим дисфункциям. Во избежание избыточных проявлений воспалительного процесса в организме включаются механизмы негативного контроля, опосредованные продукцией противовоспалительных цитокинов и растворимых ингибиторов провоспалительных цитокинов [10].

По мнению А.Н. Маянского [11] (2003), цитокины действуют как многофакторный, полифункциональный механизм, обеспечивающий межклеточные коммуникации, необходимые для индукции и реализации иммунного ответа, регуляции гемопоэза, воспалительных и репаративных процессов. Сбалансированная продукция цитокинов имеет большое физиологическое значение, а перекосы в цитокиновом балансе вносят существенный вклад в патологию.

В связи с актуальностью изучения интерлейкинов анализу цитокинового потенциала при хронической болезни почек у детей посвящена серия работ отечественных и зарубежных авторов. Так, в работах И.В. Зорина и А.А. Вялковой (2015, 2019) при обследовании детей с тубулоинтерстициальным поражением почек показано, что прогрессирование процесса характеризовалось постадийным увеличением экскреции с мочой провоспалительных цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, провоспалительного ФНО-альфа, просклеротического ТФР-бета с одновременным постадийным снижением экскреции с мочой противовоспалительного ИЛ-10, что свидетельствует о превалировании процесса фиброгенеза по мере прогрессирования тубулоинтерстициального поражения почек [12, 13].

Каскад реакций, вызванных изменениями цитокинового профиля, разнообразен. Цитокины редко действуют в одиночку. Ответ, как правило, отражает суммарный эффект нескольких цитокинов, каждый из которых влияет на чувствительность клеток к другим факторам [11]. По данным С.С. Пауновой (2011) [14], определение суточной экскреции с мочой цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10) и факторов роста (ФНО-альфа, ТФР-бета) информативно для прогнозирования течения тубулоинтерстициальной болезни почек у детей, ассоциированной с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. Под влиянием воспалительных факторов (ФНО-альфа, ИЛ-1, 6 и т.д.) активированные фибробласты, миоциты, эндотелиоциты вырабатывают цитокины и факторы роста, оказывающие мощное хемоаттрактивное действие и большое влияние на усиление и продление воспалительной реакции [15]. Анализ экскреции с мочой цитокинов и трансформирующего фактора роста доказывает преобладание процесса фиброгенеза над воспалением по мере формирования и прогрессирования хронической болезни почек у детей. Для восстановления структуры и функцио-

нирования ткани и органа в целом необходимо равновесие про- и противовоспалительных цитокинов, способных, своевременно и полноценно взаимодействуя друг с другом, завершить воспалительный процесс, направив его в сторону репарации [14, 16].

При хроническом пиелонефрите прогрессирующее повреждение тубулоинтерстициальной ткани, обусловленное микробным воспалением, расстройством уродинамики, дисметаболическими процессами, тоже протекает при нарушении баланса про- и противовоспалительных цитокинов [17–19]. По данным Д.Г. Коренькова и А.Л. Павловой (2017) [20], уровень провоспалительного цитокина ИЛ-8 в моче из мочеточника пораженной почки может служить основным маркером, определяющим степень тяжести активной фазы хронического пиелонефрита. В то же время уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-альфа) в плазме крови, превышающий норму в 5–7 раз при обострении хронического пиелонефрита, свидетельствует о возможности развития уросепсиса. По мнению Л.М. Ortega и А. Fornoni (2019) [21], определение уровней цитокинов в плазме крови может иметь прогностическую ценность в развитии дальнейших клинических проявлений как острых, так и хронических заболеваний почек. Определение уровня ИЛ-6 и ИЛ-8 моче может служить в качестве предиктора обструкции мочевых путей и рубцевания почек [22].

Необходимо отметить, что диагностическая роль цитокинов имеет большое значение на разных этапах заболевания почек. Так, высокие концентрации ИЛ-8 в моче больных с первичным хроническим пиелонефритом свидетельствуют о латентном воспалении и угрозе нефросклероза, а высокие уровни ИЛ-8 в фазу ремиссии – о наличии скрытого воспаления в почке, не выявляемого с помощью традиционных методов диагностики. По мнению Ю.А. Меркодановой (2011) [23], рост уровня ИЛ-8 в моче с увеличением продолжительности хронического пиелонефрита доказывает прогрессирование воспаления с последующим нефросклерозом. Кроме того, важно, что с увеличением длительности болезни усугубляются профибротические эффекты в почке, что доказано тенденцией к росту уровня ИЛ-8 при всех вариантах хронического пиелонефрита и его прямой корреляцией со склеротическими изменениями, выявленными с помощью сцинтиграфии почек [24, 25]. По данным В.А. Бычковских (2011) [26], в раннем послеоперационном периоде у пациентов с хроническим вторичным пиелонефритом единственной почки, оперированных по поводу различных нефроурологических патологий, наблюдается дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-8, интерферон- γ) в сыворотке крови, проявляющийся повышением уровня провоспалительных и снижением противовоспалительных цитокинов. По мне-

нию автора, наблюдаемые нарушения цитокинового профиля отражают активацию бактериальной инфекции и снижение защитных сил организма у этих пациентов.

По мнению Н.Б. Захаровой и соавт. (2013) [27], к одной из наиболее значимых характеристик поражения паренхимы почек у больных коралловидным нефролитиазом и пиелонефритом может быть отнесено увеличение содержания основной группы провоспалительных цитокинов в моче. Сопоставление данных количественного определения провоспалительных цитокинов в моче с результатами морфологического и морфометрического исследования биоптатов больных коралловидным нефролитиазом показало, что подъем уровня этих цитокинов можно считать одной из характеристик воспалительного процесса в мочевыводящих путях. Рост содержания в моче провоспалительных цитокинов у больных с обострением калькулезного пиелонефрита сопровождался увеличением количества воспалительных инфильтратов в паренхиме почек и степени повреждения эпителиальной выстилки мочевых канальцев. Подъем уровня провоспалительных цитокинов в моче можно считать следствием усиления их образования тубулярным эпителием. Внедрение патогенных микроорганизмов в мочевыводящие пути приводит к развитию иммунного ответа на уровне эпителиальной выстилки мочевыводящих путей. Его проявлением становится выброс таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8. Они вызывают инфильтрацию тканевых структур, окружающих мочевыводящие пути, макрофагами и лейкоцитами и становятся одними из активаторов дальнейшего развития тубулоинтерстициального воспаления [28].

В работе А.В. Булатовой и соавт. (2010) [28] установлено, что при обострении хронического пиелонефрита у детей отмечаются сдвиги в соотношении экскретируемых цитокинов, связанные преимущественно с увеличением концентрации цитокинов с провоспалительной активностью (ФНО альфа и ИЛ-8). Причем более тяжелые формы обструктивного пиелонефрита характеризуются более высоким уровнем провоспалительных цитокинов. Эти сдвиги в цитокиновой архитектонике при различных вариантах течения пиелонефрита говорят не только о дисбалансе в цитокиновой сети, но и о высоком риске развития нового или обострения уже имеющегося хронического пиелонефрита [28]. По данным Е.И. Слободян и соавт. (2017) [29], изменения концентрации ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-12 и ИЛ-17 в моче, проявляющиеся повышением про- и снижением противовоспалительных цитокинов, подтверждают наличие у больных с хроническим пиелонефритом в стадии ремиссии состояния латентного воспалительного процесса (не выявляемого с помощью традиционных методов обследования) с сохраняющимся активным фибро-

генезом как основы дальнейшего прогрессирования дисфункции почек.

По данным различных исследований цитокинового профиля при заболеваниях почек, авторы сходятся во мнении, что интерлейкины можно использовать как биомаркер повреждения почечной ткани. Так, по мнению R. Yakubov и соавт. (2013) [30], ИЛ-8 может служить прогностическим биомаркером рубцевания почек после острого эпизода пиелонефрита. С точки зрения K. Liries и соавт. (2018) [31], ИЛ-6 можно использовать как биомаркер хронического повреждения почек после острой фазы гемолитико-уремического синдрома. В свою очередь L.M. Karzakova и соавт. (2019) [32], исследуя цитокиновый статус у больных с хроническим гломерулонефритом в зависимости от патоморфологического варианта, пришли к выводу, что наиболее значительный дисбаланс цитокинов в сыворотке крови характерен для больных с мембранопролиферативным гломерулонефритом. Авторы подчеркивают, что полученные данные свидетельствуют о наличии особенностей иммунопатогенеза различных вариантов хронического гломерулонефрита и дают основание для поиска новых путей лечения этого заболевания [32].

По мнению Р.О. Беглярова (2017) [33], регуляция местных защитных реакций во многом зависит от состояния цитокинового профиля мочи. При обследовании детей с различными клиническими вариантами хронического гломерулонефрита выявлен дисбаланс в сыворотке крови в сторону преобладания провоспалительных цитокинов. При этом наиболее существенные различия установлены в содержании ИЛ-1 β и ФНО- α не только в фазе обострения, но и в фазе ремиссии. Такие результаты согласуются с данными литературы и других источников [34]. В частности, у детей с различными клиническими вариантами хронического гломерулонефрита также отмечен дисбаланс с преобладанием провоспалительных цитокинов в сыворотке крови. Наиболее значимые различия выявлены в содержании ИЛ-1 β и ФНО- α , что указывает на наличие активного воспалительного процесса [35]. H.J. Anders (2016) [36] отводит ключевую роль ИЛ-1 α и ИЛ-1 β как основным показателям воспаления почек: указанные интерлейкины содержатся почти на всех клетках почки, дополнительно усиливая высвобождение цитокинов и хемокинов. Н.Н. Корякова (2005) [37], исследуя содержание интерлейкинов в сыворотке крови при хроническом гломерулонефрите, выявила не только важную роль цитокиновых взаимодействий в патогенезе этого заболевания, но и различия цитокинового профиля при разных клинико-морфологических вариантах болезни. Наиболее значительный дисбаланс цитокинов установлен у больных с мембранопролиферативным гломерулонефритом. Полученные данные, по мнению автора, свидетельствуют о наличии особенностей иммунопатогенеза раз-

личных вариантов хронического гломерулонефрита и дают основание для поиска новых путей лечения. По мнению M. Kolesnyk и соавт. (2013) [38], изменения цитокинового профиля в виде преобладания провоспалительных цитокинов над противовоспалительными при хроническом гломерулонефрите могут быть использованы и в качестве прогнозирования результатов иммуносупрессивной терапии.

По данным Н.Ф. Латифовой и соавт. (2019) [39], анализ цитокинового потенциала у больных с хронической болезнью почек выявил, что независимо от основного иммунного механизма начало повреждения гломерулярного аппарата характеризуется продукцией медиаторов воспаления, таких как цитокины, хемокины и антимикробные пептиды, которые активируют лейкоциты, макрофаги и собственные клубочковые клетки. Увеличение синтеза цитокинов и антимикробных пептидов приводит к усилению воспалительного ответа лимфоцитами и макрофагами. Одновременно происходит активация мезангиальных клеток, которые модифицируют превращение фибробластов, способных синтезировать интерлейкины. При обследовании больных с хронической почечной недостаточностью независимо от этиологии отмечен дисбаланс в сторону увеличения концентрации провоспалительных цитокинов в крови по сравнению с контрольной группой. У больных с хроническим гломерулонефритом на фоне воспалительного процесса наблюдается наиболее высокое содержание ИЛ-8. На основании полученных результатов авторы делают заключение о важной роли цитокинов и антимикробных пептидов в патогенезе воспаления при хронических болезнях почек и обоснованности их использования в качестве раннего маркера хронического повреждения почек [39].

Установлено, что дисбаланс цитокинов способствует прогрессированию хронической болезни почек и развитию часто встречающихся осложнений [40]. В работе И.Т. Муркаилова и соавт. (2019) [41] показано, что у больных с хронической болезнью почек при скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) ниже 60 мл/мин регистрируется повышение содержания ИЛ-6 в сыворотке крови. При хронической болезни почек содержание ИЛ-6 в крови тесно связано со скоростью клубочковой фильтрации и величиной диастолического артериального давления. Вместе с тем исследователи пришли к выводу, что патофизиологические механизмы прогрессирования хронической болезни почек с участием провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-6, чрезвычайно сложны, многообразны и нуждаются в дальнейшем изучении [41]. Показано, что преобладание провоспалительных цитокинов над противовоспалительными при хронической почечной недостаточности позволяет подтвердить важную роль цитокиновых взаимодействий в патогенезе воспаления при хронических болезнях почек, а также констатировать раз-

личия цитокинового профиля при разных стадиях этих заболеваний [42]. Н.Р. Vianna и соавт. [43] обращают внимание на то, что различия в профилях цитокинов могут быть связаны с этиологией хронической болезни почек и другими изменениями, связанными с заболеванием.

Таким образом, цитокиновая регуляция имеет огромное значение в норме и при патологических процессах, в частности при прогрессировании хронической болезни почек у детей. Многообразие свойств цитокиновых медиаторов служит основным функциям — защите от инфекционных агентов и восстановлению тканей. В первую очередь цитокины

регулируют развитие местных защитных процессов, происходит формирование воспалительной реакции. Логично предположить, что содержание про- и противовоспалительных цитокинов, их соотношение могут считаться наиболее объективными показателями тяжести обострения воспалительного процесса и фиброза. Дисбаланс в системе цитокинов также может использоваться в качестве прогностического биомаркера хронизации заболевания его дальнейшего течения и эффективности терапии. Анализ данных литературы указывает на научную и практическую значимость исследований цитокинового статуса при хронических заболеваниях почек.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Hogg R.J., Furth S., Lemeley K.V., Portman R., Schwartz G.J., Coresh J. et al. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification and stratification. *Pediatrics* 2003; 111(6): 1416–1421. DOI: 10.1542/peds.111.6.1416
- Ifuku M., Miyake K., Watanebe M., Ito K., Abe Y., Sasatomi Y. et al. Various roles of the cytokine mRNA expression in different forms of glomerulonephritis. *Amer J Nephrol* 2013; 38(2): 115–123. DOI: 10.1159/000353102
- Suárez-Fueyo A., Bradley S.J., Klatzmann D., Tsokos G.C. T-cells and autoimmune kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2017; 13: 329–343. DOI: 10.1038/nrneph.2017.34
- Орадова А.Ш., Устеннова Г.О., Стабаева Г.С. Методы исследования цитокинов (обзорная статья). *Medicine* 2014; 10: 84–87. [Oradova A.Sh., Ustenova G.O., Stabaeva G.S. Methods of cytokine research (review article). *Medicine* 2014; 10: 84–87. (In Russ.)]
- Su H., Lei C.T., Zhang C. Interleukin-6 Signaling Pathway and Its Role in Kidney Disease: An Update. *Front Immunol* 2017; 8: 405. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00405
- 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; 27(6): 1123–1128. DOI: 10.4103/1319-2442.194594
- Stenvinkel P., Ketteler M., Johnson R.J., Lindholm B., Pecoits-Filho R., Riella M. et al. IL-10, IL-6, and TNF- α : central factors in the altered cytokine network of uremia—the good, the bad, and the ugly. *Kidney Int* 2005; 67(4): 1216–1233. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00200.x
- Cale C.M. Cytokines and macrophages: implications for normal and abnormal renal development. *Pediatr Nephrol* 1999; 13(8): 709–715. DOI: 10.1007/s004670050686
- Sinuani I., Beberashvili I., Averbukh Z., Sandbank J. Role of IL-10 in the progression of kidney disease. *World J Transplant* 2013; 3(4): 91–98. DOI: 10.5500/wjt.v3.i4.91
- Кудряшова И.П., Оспельникова Т.П., Ершов Ф.И. Динамика показателей цитокинового профиля при хроническом пиелонефрите. *Клиническая нефрология* 2012; 4: 39–41. [Kudryashova I.P., Ospel'nikova T.P., Ershov F.I. Dynamics of indicators of the cytokine profile in chronic pyelonephritis. *Klinicheskaya nefrologiya* 2012; 4: 39–41. (in Russ.)]
- Маянский А.Н. Лекции по иммунологии. Нижний Новгород: НГМА, 2003; 69. [Mayanskij A.N. Lectures on immunology. Nizhny Novgorod: NGMA, 2003; 69. (in Russ.)]
- Зорин И.В., Вялкова А.А. Прогнозирование прогрессирования тубуло-интерстициального поражения почек у детей с рефлюкс-нефропатией. *Нефрология* 2015; 19(3): 65–71. [Zorin I.V., Vyalkova A.A. Prediction of the progression of tubulo-interstitial kidney damage in children with reflux nephropathy. *Nefrologiya* 2015; 19(3): 65–71. (In Russ.)]
- Зорин И.В., Вялкова А.А., Гунькова Е.В., Куценко Л.В., Плотникова С.В., Чеснокова С.А. и др. Роль цитокинов и факторов роста в формировании и прогрессировании хронической болезни почек у детей. *Лечащий врач* 2019. <https://www.lvrach.ru/2019/09/15437371/>. [Zorin I.V., Vyalkova A.A., Gun'kova E.V., Kucenko L.V., Plotnikova S.V., Chesnokova S.A. et al. The role of cytokines and growth factors in the formation and progression of chronic kidney disease in children. *Lechashchii vrach* 2019. <https://www.lvrach.ru/2019/09/15437371/> (In Russ.)]
- Паунова С.С. Рефлюкс-нефропатии. *Детская нефрология. Руководство для врачей*. Под ред. М.С. Игнатовой. М.: МИА, 2011; 502–511. [Paunova S.S. Reflux nephropathy, In the book: *Pediatric nephrology. A guide for doctors*. M.S. Ignatova (ed.). Moscow: MIA, 2011; 502–511. (In Russ.)]
- Паунова С.С. *Детская нефрология. Учебник*. Москва: «МЕДпресс-информ», 2018; 466–467. [Paunova S.S. *Children's nephrology. Textbook*. Moscow: MEDpress-inform, 2018; 466–467. (In Russ.)]
- Игнатова М.С. *Детская нефрология. Руководство для врачей*. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011; 696. [Ignatova M.S. *Children's nephrology. A guide for doctors*. Moscow: ООО «Medicinskoe informacionnoe agentstvo», 2011; 696. (In Russ.)]
- Дранник Г.Н., Дриянская В.Е., Гайсенюк Ф.З., Руденко М.Ю., Степанова Н.М., Багдасарова И.В. и др. Факторы межклеточной кооперации в иммуногенезе пиелонефрита. *Иммунология, аллергология, инфектология* 2013; 1: 13–19. [Drannik G.N., Driyanskaya V.E., Gajsenyuk F.Z., Rudenko M.Yu., Stepanova N.M., Bagdasarova I.V. et al. Factors of intercellular cooperation in the immunogenesis of pyelonephritis. *Immunologiya, allergologiya, infektologiya* 2013; 1: 13–19. (In Russ.)]
- Утц И.А., Захарова Н.Б., Костина М.Л. Современные аспекты межклеточных взаимодействий и их роль в генезе тубулоинтерстициальных нефропатий. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2007; 3(3): 44–49. [Utc I.A., Zaharova N.B., Kostina M.L. Modern aspects of intercellular interactions and their role in the genesis of tubulointerstitial nephropathies. *Saratovskii nauchno-medicinskii zhurnal* 2007; 3(3): 44–49. (In Russ.)]
- Морозов Д.А., Моррисон В.В., Морозова О.Л., Лакомова Д.Ю. Патогенетические основы и современные возможности ранней диагностики нефросклероза у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. *Саратовский*

- научно-медицинский журнал 2011; 7(1): 151–157. [Morozov D.A., Morrison V.V., Morozova O.L., Lakomova D.Yu. Pathogenetic principles and modern possibilities of early diagnosis of nephrosclerosis in children with vesicoureteral reflux. Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal 2011; 7(1): 151–157. (In Russ.)]
20. Кореньков Д.Г., Павлова А.Л. Цитокины в определении тяжести активной фазы хронического пиелонефрита. Вестник урологии 2017; 5(3): 4–21. [Koren'kov D.G., Pavlova A.L. Cytokines in determining the severity of the active phase of chronic pyelonephritis. Vestnik urologii 2017; 5(3): 14–21. (In Russ.)] DOI: 10.21886/2308-6424-2017-5-3-14-21
 21. Ortega L., Fornoni A. Role of cytokines in the pathogenesis of acute and chronic kidney disease, glomerulonephritis, and end-stage kidney disease. Int J Interferon Cytokine Mediat Res 2010; 2(1): 49–62. DOI: 10.2147/IJICMR.S10111
 22. Simões e Silva A.C., Valério F.C., Vasconcelos M.A., Miranda D.M., Oliveira E.A. Interactions between Cytokines, Congenital Anomalies of Kidney and Urinary Tract and Chronic Kidney Disease. J Immunol Res 2013; 2013: 597920. DOI: 10.1155/2013/597920
 23. Меркоданова Ю.А. Цитокиновый профиль мочи при различных этиопатогенетических вариантах хронического пиелонефрита у детей. Саратовский научно-медицинский журнал 2011; 7(4): 901–904. [Merkodanova Yu.A. Urine cytokine profile in various etiopathogenetic variants of chronic pyelonephritis in children. Saratovskij nauchno-meditsinskij zhurnal 2011; 7(4): 901–904. (In Russ.)]
 24. Хворостов И.Н., Зоркин С.Н., Смирнов Е.И. Значение определения уровней цитокинов при obstructивных уropатиях у детей. Вестник ВолГМУ 2005; 2: 45–49. [Hvorostov I.N., Zorkin S.N., Smirnov E.I. The value of determining the levels of cytokines in obstructive uropathies in children. Vestnik VolGМУ 2005; 2: 45–49. (In Russ.)]
 25. Tullus K., Sjoberg P. Epidemiological Aspects of P-Fimbriated E. coli. Acta Paediatr Scand 1986; 75(2): 205–210. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1986.tb10185.x
 26. Бычковских В.А. Оценка уровня цитокинов в сыворотки крови больных хроническим пиелонефритом единственной почки в раннем послеоперационном периоде. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье» 2011; 3: 42–45. [Bychkovskikh V.A. Assessment of the level of cytokines in the blood serum of patients with chronic pyelonephritis of a single kidney in the early postoperative period. Kurskii nauchno-prakticheskii vestnik «Chelovek i ego zdorov'e» (Kursk Scientific and Practical Bulletin «Man and His Health») 2011; 3: 42–45. (In Russ.)]
 27. Захарова Н.Б., Гражданов Р.А., Понукалин А.Н., Иноземцева Н.Д., Россоловский А.Н. Диагностическое значение про- и противовоспалительных цитокинов в моче при обострении хронического калькулезного пиелонефрита. Бюллетень медицинских Интернет-конференций 2013; 3(4): 835–838. [Zaharova N.B., Grazhdanov R.A., Ponuskalin A.N., Inozemceva N.D., Rossolovskij A.N. Diagnostic value of pro- and anti-inflammatory cytokines in urine at an exacerbation of chronic calculous pyelonephritis. Byulleten' medicinskih Internet-konferencij (Internet Medical Bulletin) 2013; 3(4): 835–838. (In Russ.)]
 28. Булатова А.В., Макарова Т.П., Маянский А.Н. Диагностическая значимость цитокинового профиля мочи при хроническом пиелонефрите у детей. Казанский медицинский журнал 2010; 91(2): 228–232. [Bulatova A.V., Makarova T.P., Mayanskij A.N. Diagnostic significance of the cytokine profile of urine in children with chronic pyelonephritis. Kazanskii meditsinskii zhurnal 2010; 91(2): 228–232. (In Russ.)]
 29. Слободян Е.И., Каладзе Н.Н., Говдалюк А.Л. Цитокины мочи – неинвазивные маркеры клиникалабораторной ремиссии у детей с хроническим пиелонефритом. Нефрология 2017; 21(2): 73–82. [Slobodyan E.I., Kaladze N.N., Govdalyuk A.L. Urine cytokines are non-invasive markers of clinical laboratory remission in children with chronic pyelonephritis. Nefrologiya 2017; 21(2): 73–82. (In Russ.)] DOI: 10.24884/1561-6274-2017-21-2-73-82
 30. Renata Y., Jassar H., Katz R., Hochberg A., Nir R.R., Klein-Kremer A. Urinary concentration of cytokines in children with acute pyelonephritis. Eur J Pediatr 2013; 72(6): 769–74. DOI: 10.1007/s00431-012-1914-2
 31. Lipiec K., Adamczyk P., wi tochowska E., Ziora K., Szczepańska M. L-FABP and IL-6 as markers of chronic kidney damage in children after hemolytic uremic syndrome. Adv Clin Exp Med 2018; 27(7): 955–962. DOI: 10.17219/acem/70567
 32. Karzakova L.M., Kudryashov S.I., Shestipalova M.V., Leontyeva E.V. Determining of cytokine levels in the urine in clinical practice. Klin Lab Diagn 2019; 64(5): 287–293. DOI: 10.18821/0869-2084-2019-64-5-287-293
 33. Бегляров Р.О. Про- и противовоспалительные цитокины у детей с различными формами хронического гломерулонефрита. Казанский медицинский журнал 2017; 98(6): 943–948. [Beglyarov R.O. Pro- and anti-inflammatory cytokines in children with various clinical forms of chronic glomerulonephritis. Kazanskii medicinskii zhurnal 2017; 98(6): 943–948. (In Russ.)]
 34. Zwiech R. Predictive value of conjointly examined IL-1ra, TNF-RI, TNF-RII, and RANTES in patients with primary glomerulonephritis. J Korean Med Sci 2013; 28(2): 261–267. DOI: 10.3346/jkms.2013.28.2.261
 35. Жизневская И.И., Хмелевская И.Г. Особенности цитокинового профиля при гломерулопатиях у детей. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье» 2013; 1: 62–66. [Zhiznevskaya I.I., Hmelevskaya I.G. Peculiarities of the cytokine profile in glomerulopathy in children. Kurskii nauchno-prakticheskii vestnik «Chelovek i ego zdorov'e» (Kursk Scientific and Practical Bulletin «Man and His Health») 2013; 1: 62–66. (In Russ.)]
 36. Anders H.J. Of inflammasomes and alarmins: IL-1β and IL-1α in Kidney Disease. J Am Soc Nephrol 2016; 27(9): 2564–2575. DOI: 10.1681/ASN.2016020177
 37. Корякова Н.Н. Патогенетические особенности различных клинко-морфологических вариантов хронического гломерулонефрита. Нефрология 2005; 9(1): 58–62. [Koryakova N.N. Pathogenetic features of various clinical and morphological variants of chronic glomerulonephritis. Nefrologiya 2005; 9(1): 58–62. (In Russ.)]
 38. Kolesnyk M., Driyanska V., Velichko M., Drannik G., Savchenko V. Peculiarities of cytokines and their prognostic value in patients with chronic glomerulonephritis. Ukr J Nephrol Dial 2013; 3(39). DOI: 10.31450/ukrjnd.3(39).2013.04
 39. Латифова Н.Ф., Эфендиев А.М., Багирова С.А., Джафарова Г.А., Гафаров И.А. Изучение цитокинов и антимикробных пептидов у больных хроническими болезнями почек. Современные проблемы науки и образования 2019; 4: 20. [Latifova N.F., Efendiev A.M., Bagirova S.A., Dzhafarova G.A., Gafarov I.A. Study of cytokines and antimicrobial peptides in patients with chronic kidney diseases. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya 2019; 4: 20. (In Russ.)] DOI: 10.17513/spno.29031
 40. Carrero J.J., Park S.H., Axelsson J., Lindholm B., Stenvinkel P. Cytokines, Atherogenesis, and Hypercatabolism in Chronic Kidney Disease: a dreadful triad. Semin Dial 2009; 22(4): 381–386. DOI: 10.1111/j.1525-139X.2009.00585.x
 41. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В., Муркамилова Ж.А., Сабиров И.С., Райимжанов З.Р. и др. Противовоспалительные цитокины у больных с хронической болезнью почек: в фокусе интерлейкин-6. Архив внутренней медицины 2019; 6: 428–433. [Murkamilov I.T., Aitbaev K.A., Fomin V.V., Murkamilova Zh.A., Sabirov I.S., Rajimzhanov Z.R. et al. Pro-inflammatory cytokines in patients with chronic kidney disease: focus on interleukin-6.

Arhiv" vnutrennei meditsiny 2019; 6: 428–433. (In Russ.)]
DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-6-428-433

42. *Мальшев М.Е., Бельских О.А., Сорокина А.А., Зубор О.И.* Информативность показателей цитокинового профиля сыворотки крови и слюнной жидкости у больных с хроническими болезнями почек. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье» 2016; 1: 44–49. [Malyshev M.E., Bel'skih O.A., Sorokina A.A., Zubor O.I. The information content of the cytokine profile of blood

serum and salivary fluid in patients with chronic kidney disease. Kurskii nauchno-prakticheskii vestnik «Chelovek i ego zdorov'e» (Kursk Scientific and Practical Bulletin «Man and His Health») 2016; 1: 44–49. (In Russ.)]

43. *Vianna H.R., Soares C.M., Silveira K.D., Elmiro G.S., Mendes P.M., de Sousa Tavares M. et al.* Cytokines in chronic kidney disease: potential link of MCP-1 and dyslipidemia in glomerular diseases. *Pediatr Nephrol* 2013; 28(3): 463–469. DOI: 10.1007/s00467-012-2363-x

Поступила: 15.07.20

Received on: 2020.07.15

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.