



Роль маркеров ремоделирования внеклеточного матрикса (ММР-2 и ТИМР-1) в прогнозировании прогрессирования хронической болезни почек после лапароскопической резекции почки

А. И. Тарасенко^{1✉}, А. Д. Каприн^{2,3,4}, А. А. Курбанов¹, Д. В. Чиненов¹,
Я. Н. Чернов¹, Д. Н. Хотько⁵

¹ Институт урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация

² Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация

³ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

⁴ Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация

⁵ Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Саратов, Российская Федерация

✉ tar-art@yandex.ru

Аннотация

Резекция почки является методом выбора при лечении локализованных форм почечно-клеточного рака. После органосохраняющего вмешательства в почечной ткани развиваются процессы ремоделирования внеклеточного матрикса, регулируемые балансом матриксных металлопротеиназ (ММР) и их тканевых ингибиторов (ТИМР). Традиционная оценка функции почек по уровню сывороточного креатинина не отражает локальные тканевые процессы.

Цель исследования. Оценить динамику уровней и взаимосвязь ТИМР-1, ММР-2 и сывороточного креатинина у пациентов с почечно-клеточным раком после лапароскопической резекции почки, а также определить их связь с прогрессированием хронической болезни почек (ХБП).

Пациенты и методы. В проспективное исследование включены 633 пациента с локализованным почечно-клеточным раком, перенесших лапароскопическую резекцию или энуклеацию почки. Уровни ТИМР-1 и ММР-2 определяли методом иммуноферментного анализа, креатинина – кинетическим колориметрическим методом до операции на 7-е и 30-е сутки, через 12 и 24 мес. Анализ прогрессирования ХБП выполнен в подгруппе пациентов с полным 24-месячным наблюдением ($n = 119$). Прогрессирование определяли как переход на более высокую стадию ХБП. Выполнены корреляционный анализ, подгрупповой анализ и многофакторное логистическое моделирование с ROC-анализом.

Результаты. Выявлено транзиторное повышение ТИМР-1 к 7-м суткам. ММР-2 характеризовалась выраженной вариабельностью с пиком медианных значений к 1-му месяцу ($p < 0,05$). Обнаружена слабая положительная корреляция между ТИМР-1 и ММР-2 на 7-е сутки ($r = 0,10$; $p = 0,012$). Связь маркеров с креатинином отсутствовала ($p > 0,05$). Через 24 мес. более высокий уровень ТИМР-1 ассоциировался с прогрессированием ХБП (OR = 3,6; 95 % ДИ 1,5–8,7; $p = 0,004$). AUC модели составила 0,81.

Заключение. Маркеры ММР-2 и ТИМР-1 отражают особенности послеоперационного тканевого ремоделирования и не коррелируют с динамикой сывороточного креатинина. Повышенный ТИМР-1 в отдаленном периоде ассоциирован с прогрессированием ХБП и обладает прогностическим потенциалом.

Ключевые слова:

биомаркеры, лапароскопическая резекция почки, матриксные металлопротеиназы, почечно-клеточный рак, хроническая болезнь почек, сывороточный креатинин, тканевые ингибиторы металлопротеиназ

Для цитирования: Тарасенко А. И., Каприн А. Д., Курбанов А. А., Чиненов Д. В., Чернов Я. Н., Хотько Д. Н. Роль маркеров ремоделирования внеклеточного матрикса (ММР-2 и ТИМР-1) в прогнозировании прогрессирования хронической болезни почек после лапароскопической резекции почки. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2026; 13(1): 44-54. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2026-13-1-4> EDN: FTIXZE

Для корреспонденции: Тарасенко Артем Игоревич – к.м.н., заместитель директора по инновационному развитию Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация

Адрес: 119992, Российская Федерация, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 1

E-mail: tar-art@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3258-8174>, eLibrary SPIN: 7456-4963, AuthorID: 715646, Scopus Author ID: 57199647114

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предьявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». От всех участников исследования было получено добровольное письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: автор статьи А. Д. Каприн является главным редактором журнала «Research'n Practical Medicine Journal». Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования независимыми экспертами. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Статья поступила в редакцию 30.01.2026; одобрена после рецензирования 27.02.2026; принята к публикации 10.03.2026.

© Тарасенко А. И., Каприн А. Д., Курбанов А. А., Чиненов Д. В., Чернов Я. Н., Хотько Д. Н., 2026

The role of extracellular matrix remodeling markers (MMP-2 and TIMP-1) in predicting chronic kidney disease progression after partial laparoscopic nephrectomy

A. I. Tarasenko¹✉, A. D. Kaprin^{2,3,4}, A. A. Kurbanov¹, D. V. Chinenov¹, Ya. N. Chernov¹, D. N. Khotko⁵

¹ Institute for Urology and Reproductive Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

² National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation

³ P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation

⁴ Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation

⁵ Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation

✉ tar-art@yandex.ru

Abstract

Partial nephrectomy is the treatment of choice for localized renal cell carcinoma. Following organ-sparing surgery, extracellular matrix remodeling processes develop in renal tissue and are regulated by the balance between matrix metalloproteinases (MMPs) and their tissue inhibitors (TIMPs). Conventional assessment of renal function based on serum creatinine levels does not reflect local tissue remodeling processes.

Purpose of the study. To evaluate the dynamics and interrelationship of TIMP-1, MMP-2, and serum creatinine levels in patients with renal cell carcinoma after partial laparoscopic nephrectomy, and to determine their association with progression of chronic kidney disease (CKD).

Patients and methods. This prospective study included 633 patients with localized renal cell carcinoma who underwent partial laparoscopic nephrectomy or tumor enucleation. TIMP-1 and MMP-2 levels were measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and serum creatinine was determined by a kinetic colorimetric method preoperatively, on postoperative days 7 and 30, and at 12 and 24 months.

Analysis of CKD progression was performed in a subgroup of patients with complete 24-month follow-up ($n = 119$). CKD progression was defined as transition to a higher CKD stage. Correlation analysis, subgroup analysis, and multivariable logistic regression modeling with ROC analysis were performed.

Results. A transient increase in TIMP-1 levels was observed by postoperative day 7. MMP-2 demonstrated marked variability, with a peak in median values at 1 month ($p < 0.05$). A weak positive correlation between TIMP-1 and MMP-2 was detected on day 7 ($r = 0.10$; $p = 0.012$). No significant association was found between these markers and serum creatinine levels ($p > 0.05$).

At 24 months, higher TIMP-1 levels were independently associated with CKD progression (OR = 3.6; 95 % CI 1.5–8.7; $p = 0.004$). The model demonstrated good predictive performance with an AUC of 0.81.

Conclusion. MMP-2 and TIMP-1 reflect specific features of postoperative extracellular matrix remodeling and do not correlate with serum creatinine dynamics. Elevated TIMP-1 levels in the late postoperative period are associated with CKD progression and demonstrate prognostic potential.

Keywords:

biomarkers, partial laparoscopic nephrectomy, matrix metalloproteinases, renal cell carcinoma, chronic kidney disease, serum creatinine, tissue inhibitors of metalloproteinases

For citation: Tarasenko A. I., Kaprin A. D., Kurbanov A. A., Chinenov D. V., Chernov Ya. N., Khotko D. N. The role of extracellular matrix remodeling markers (MMP-2 and TIMP-1) in predicting chronic kidney disease progression after partial laparoscopic nephrectomy. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2026; 13(1): 44-54. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2026-13-1-4> EDN: FTIXZE

For correspondence: Artem I. Tarasenko – Cand. Sci. (Medicine), Deputy Director for Innovation Development, Institute for Urology and Reproductive Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
Address: 2/1 Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 119992, Russian Federation
E-mail: tar-art@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3258-8174>, eLibrary SPIN: 7456-4963, AuthorID: 715646, Scopus Author ID: 57199647114

Compliance with ethical standards: the study followed the ethical principles set forth by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the First Moscow State Medical University (Sechenov University). Written informed consent was obtained from all participants prior to their inclusion in the study.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: Andrey D. Kaprin is the Editor-in-Chief of the Journal «Research'n Practical Medicine Journal» and one of the authors of the article. The article has passed the review procedure accepted in the Journal by independent experts. The authors did not declare any other conflicts of interest.

The article was submitted 30.01.2026; approved after reviewing 28.02.2026; accepted for publication 10.03.2026.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Почечно-клеточный рак (ПКР) – злокачественная опухоль паренхимы почки, составляющая около 2 % всех выявленных случаев рака и смертей от онкологических заболеваний в мире, с тенденцией к дальнейшему росту этих показателей. В 2019 г. во всем мире зарегистрировано примерно 1,87 млн случаев (95 % ДИ: 1,73–2,03), с ежегодной заболеваемостью около 372 тыс. новых пациентов. Случайные находки остаются основной формой диагностики ПКР, и, несмотря на новые возможности в лечении, на поздних стадиях заболевания прогноз неблагоприятный.

Одним из ключевых векторов развития современной биомедицины выступает выявление универсальных биомаркеров, создающих предпосылки для формирования объективных подходов к хирургической тактике при лечении ПКР, в том числе для достижения оптимального соотношения между онкологической радикальностью и сохранением максимального объема функционирующей паренхимы почки [1, 2].

Хирургическое лечение пациентов с опухолью почки сопровождается выраженными воспалительно-репаративными процессами, в основе которых лежит ремоделирование внеклеточного матрикса. Данные процессы играют ключевую роль в восстановлении структуры тканей, и дисбаланс этих процессов может способствовать развитию фиброза и хронического повреждения почек [1–3]. Матриксные металлопротеиназы представляют собой семейство ферментов, обеспечивающих деградацию компонентов внеклеточного матрикса, тогда как тканевые ингибиторы металлопротеиназ регулируют их активность и предотвращают избыточный протеолиз [4–6]. Среди них особое значение имеют MMP-2 и TIMP-1, активно вовлеченные в процессы репарации, воспаления и фиброза почечной ткани [7, 8]. Ряд экспериментальных и клинических исследований указывает на участие MMP-2 в формировании тубулоинтерстициального фиброза и прогрессировании хронической болезни почек, а повышение TIMP-1 рассматривается как фактор, ограничивающий деструкцию тканей, но одновременно потенциально способствующий фиброзу при длительной активации [3, 9, 10]. При этом большинство работ посвящено либо экспериментальным моделям, либо отдельным клиническим состояниям, тогда как данные о динамике этих маркеров в послеоперационном периоде остаются ограниченными. Оценка функционального состояния почек в клинической практике традиционно основывается на уровне креатинина сыворотки, который отражает системную функцию органа, но не позволяет судить о локальных процессах тканевого ремоделирова-

ния [2, 10]. В связи с этим представляет интерес комплексный анализ маркеров ремоделирования внеклеточного матрикса в сопоставлении с показателями функции почек в различные сроки после хирургического вмешательства. Таким образом, изучение динамики системы MMP-2/TIMP-1 в периоперационном и отдаленном периодах является актуальным направлением, способствующим более глубокому пониманию механизмов послеоперационной адаптации тканей после лапароскопических резекций новообразований почек.

Цель исследования: оценить динамику уровней и взаимосвязь TIMP-1, MMP-2 и сывороточного креатинина у пациентов с ПКР после лапароскопической резекции почки, а также определить их связь с прогрессированием хронической болезни почек (ХБП).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены данные 633 пациентов с опухолью почки и клинической стадией T1–3aNOMO, получавших хирургическое лечение в Университетской клинической больнице № 1 им. С. П. Миротворцева ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России за период с 2016 по 2021 гг. в объеме резекции почки. В рамках исследования проводилась оценка интраоперационного, раннего послеоперационного и отдаленного периодов.

Исследование проведено на базе НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России.

Критерии включения в исследование:

- возраст пациентов старше 18 лет;
- опухоль почки cT1–T3a;
- наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Критерии исключения из исследования:

- наличие в анамнезе оперативных вмешательств на почках;
- метастатический рак почки;
- наличие интрасинусных опухолевых образований;
- пациенты с исходной расчетной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1,73 м²;
- пациенты, находящиеся на поддерживающей заместительной почечной терапии или с ОПП до оперативного вмешательства;
- наличие в анамнезе трансплантации органов с последующим длительным приемом гормональной терапии;
- активное инфекционное заболевание (ВИЧ, гепатиты), требующее систематического приема лекарственных препаратов.

У всех пациентов, включенных в исследование, были проанализированы исходные клинико-анамнестические характеристики, оценивалась распространенность опухолевого процесса. Проведена оценка интраоперационных параметров и осложнений, в том числе продолжительность оперативного вмешательства в целом и тепловой ишемии в частности, а также объем кровопотери. Проанализировано течение раннего послеоперационного и госпитального периодов. Нефрометрический индекс оценивался по шкале RENAL.

Исходная функция почек оценивалась у всех пациентов: в предоперационном периоде определялся уровень сывороточного креатинина и выполнялась динамическая нефросцинтиграфия с отдельным аппаратным расчетом нормализованной с учетом поверхности тела СКФ.

Образцы крови выбранных биомаркеров и уровня креатинина были получены у пациентов до вмешательства и через 7 сут., 30 сут., 12 мес. и 24 мес. после него.

Определение концентраций TIMP-1 и MMP-2 в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием стандартных наборов реагентов, предназначенных для количественного определения соответствующих биомаркеров.

Забор венозной крови осуществляли в утренние часы натощак. Образцы крови центрифугировали при стандартных условиях для получения сыворотки, которую хранили при температуре -20°C до момента проведения анализа. Повторные циклы замораживания и размораживания не допускались.

Имуноферментный анализ выполняли в соответствии с инструкциями производителя наборов. Оптическую плотность измеряли на микропланшетном фотометре при длине волны 450 нм. Концентрации TIMP-1 и MMP-2 рассчитывали по калибровочным кривым, построенным с использованием стандартных образцов.

Определение уровня креатинина сыворотки крови проводили с использованием кинетического колориметрического метода на автоматическом биохимическом анализаторе.

Ретроспективно в рамках данного исследования из массива данных были отобраны пациенты с T1a-bNOMO ($n = 119$ пациентов), у которых были получены данные по всем контрольным точкам маркеров и уровня СКФ и разделены на 2 группы по наличию или отсутствию прогрессирования ХБП через 2 года после оперативного вмешательства.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных производилась с использованием прикладного программного обеспечения Statistica v6.0 (StatSoft Inc.), SPSS 19.0 for

Windows (SPSS Inc.), Microsoft Office Excel. Статистическую обработку данных проводили с использованием непараметрических методов в связи с ненормальным распределением показателей. Количественные показатели с распределением, отличным от нормального, описывались в виде медианы и межквартильного размаха «Me [Q25 %; Q75 %]». Для сравнения показателей в динамике применяли критерий Фридмана с последующим парным сравнением с использованием критерия Уилкоксона с поправкой Бонферрони. Корреляционный анализ выполняли с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для оценки факторов, ассоциированных с прогрессированием хронической болезни почек, использовали многофакторную логистическую регрессионную модель с расчетом отношения шансов (OR) и 95 % доверительных интервалов (95 % ДИ). Дискриминирующую способность модели оценивали методом ROC-анализа с определением площади под кривой (AUC).

Пропущенные значения исключались попарно для каждой временной точки. Статистически значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены данные 633 пациентов с опухолью почки и клинической стадией T1–3aNOMO. Средний возраст составил $55,85 \pm 12,22$ лет, медиана – $55,0 [47,0; 63,0]$ лет, с диапазоном значений от 27 до 98 лет. По половому составу выборки отмечалось преобладание мужчин – 76,0 % ($n = 481$), тогда как доля женщин составила 24,0 % ($n = 152$). Среди пациентов с ПКР отмечалась высокая распространенность коморбидной патологии. Гипертоническая болезнь наблюдалась у 51,9 % ($n = 329$) пациентов, сахарный диабет – у 34,1 % ($n = 226$), хроническая обструктивная болезнь легких – у 20,6 % ($n = 130$). Избыточная масса тела с ожирением (ИМТ > 40 кг/м²) выявлена у 22,4 % ($n = 142$) обследованных. Наиболее распространенным модифицируемым фактором риска являлось курение, которое отмечалось у 75,2 % ($n = 476$) пациентов.

По исходной стадии ХБП у пациентов с ПКР большинство имели 2-ю стадию ХБП – 66,4 % ($n = 440$), а 3а стадию – 30,8 % ($n = 205$). Пациенты с 1-й стадией составили лишь 1,7 % ($n = 11$), а с 3b стадией – 1,1 % ($n = 7$). Таким образом, преобладали пациенты с умеренным снижением функции почек (2–3а стадии), что отражает наличие исходных изменений почечной функции, характерных для лиц с онкоурологической патологией и множественными метаболическими факторами риска.

Преобладали пациенты с клинической стадией T2a, составлявшие 57,3 % ($n = 363$) от числа обследо-

ванных. Пациенты со стадиями T1a и T1b составили соответственно 19,4 % ($n = 123$) и 18,4 % ($n = 117$). Доля больных с более распространенными стадиями заболевания была существенно ниже: T2b – 2,5 % ($n = 16$) и T3a – 2,2 % ($n = 14$). Подавляющее большинство пациентов имели локализованные формы опухоли (T1–T2a), что указывает на преимущественное включение в исследование больных, подвергшихся хирургическому лечению на относительно ранних стадиях опухолевого процесса.

У 61,6 % больных опухолевые поражения почечной паренхимы локализовались справа, у 38,4 % – слева.

Преобладали новообразования среднего сегмента (56,7 %), опухоли верхнего и нижнего сегмен-

тов почки имели место в 23,3 % и 20 % наблюдениях соответственно. Большинство резецируемых опухолей выходило за полюсную линию (60 %), в том числе в 25 % случаев выход составил более чем на 50 %. Медиана диаметра опухолевых очагов составила 3,41 [2,0; 5,2] см.

Всем пациентам выполнили лапароскопическую резекцию/энуклеацию почки. В 83,9 % ($n = 531$) случаев резекционный этап производили в условиях тепловой ишемии почечной паренхимы (путем временного пережатия почечной артерии), длительность которой в 149 (23,5 %) случаях составила в среднем более 20,0 [10,0; 32,0] мин. Резекция выполнена у 70 % ($n = 443$) больных, энуклеация – у 30 % ($n = 190$). Резекция элементов собирательной системы потребовалась в 15 % ($n = 96$) случаев. Для осуществления гемостаза формировались гемостатические швы, при необходимости дополнительно использовали электрокоагуляцию и тканевой герметик. Вскрытые элементы собирательной системы герметично ушивались.

Опухолевая инвазия собирательной системы диагностировалась в 2 % ($n = 12$) случаев. При этом ни у одного пациента после проведенного хирургического лечения не было радиологически определяемых опухолевых очагов.

Дополнительное противоопухолевое лечение не применялось ни в одном наблюдении. Осложнения по классификации Clavien – Dindo не превышали I класса во всех группах.

Динамика биомаркеров в послеоперационном периоде представлена на рис. 1–3.

На рис. 1 представлена выраженная межиндивидуальная вариабельность уровня MMP-2 на всех этапах

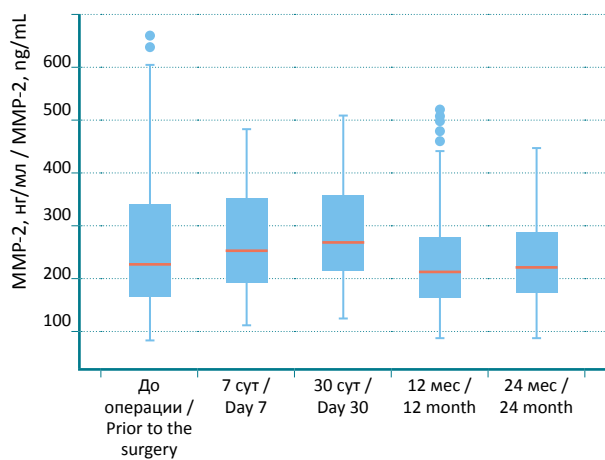


Рис. 1. Динамика уровня MMP-2 в сыворотке крови у пациентов после лапароскопической резекции почки

Fig. 1. Dynamics of serum MMP-2 levels in patients after partial laparoscopic nephrectomy

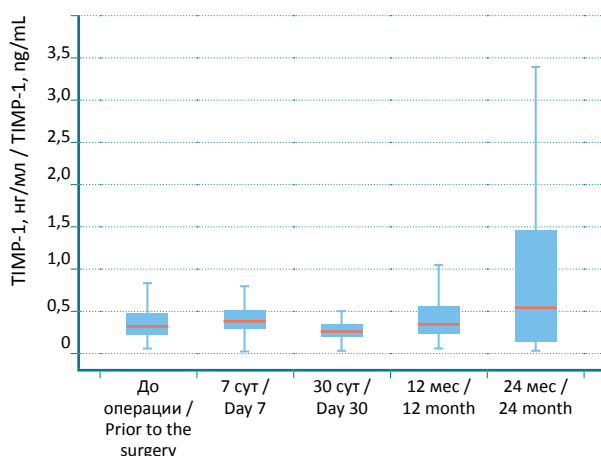


Рис. 2. Динамика уровня TIMP-1 в сыворотке крови у пациентов после лапароскопической резекции почки

Fig. 2. Dynamics of serum TIMP-1 levels in patients after partial laparoscopic nephrectomy

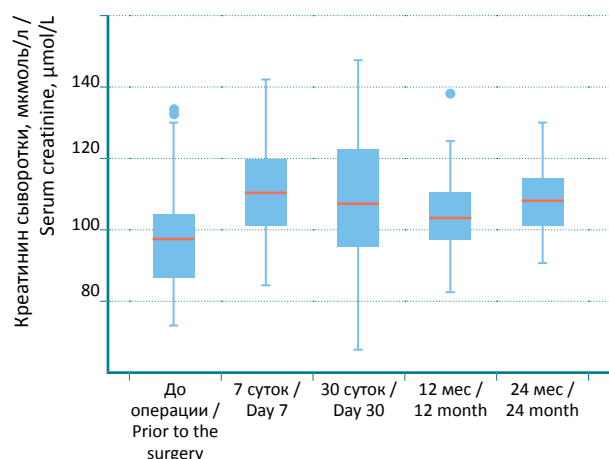


Рис. 3. Динамика уровня сывороточного креатинина у пациентов после лапароскопической резекции почки

Fig. 3. Dynamics of serum creatinine levels in patients after partial laparoscopic nephrectomy

наблюдения. В динамике показателя отмечается достижение максимальных медианных значений к 1-му месяцу после оперативного вмешательства; различия между исходным уровнем и значениями на 30-е сутки достигают статистической значимости (критерий Фридмана, $p < 0,05$), что соответствует фазе активного ремоделирования внеклеточного матрикса.

На рис. 2 показано транзитное смещение распределения ТИМР-1 в сторону более высоких значений к 7-м суткам послеоперационного периода, сопровождающееся увеличением разброса индивидуальных значений. При этом статистически значимого монотонного тренда медианных значений ТИМР-1 в динамике не выявлено ($p > 0,05$). В отдаленные сроки наблюдения (1 мес. и позднее) медианный уровень показателя стабилизируется, при сохранении отдельных выбросов.

На рис. 3 представлена динамика уровня сывороточного креатинина, характеризующаяся транзитным повышением показателя к 48 часам после оперативного вмешательства. Различия по сравнению с исходным уровнем являются статистически значимыми ($p < 0,05$), тогда как в последующие сроки наблюдения значения креатинина не демонстрируют статистически значимых отличий от предоперационного уровня ($p > 0,05$), что свидетельствует о нормализации и относительной стабильности показателя в отдаленном периоде.

Корреляционный анализ выполнен для раннего послеоперационного периода как наиболее патофизиологически значимого (7 дней для ТИМР-1 и ММР-2, 48 часов для креатинина) (табл. 1).

В корреляционном анализе по методу Спирмена (r/p), выполненного для раннего послеоперационного периода (7-е сутки для ТИМР-1 и ММР-2, 48 ч для креатинина сыворотки), выявлена слабая, но статистически значимая положительная корреляция между уровнями ТИМР-1 и ММР-2 на 7-е сутки ($r = 0,10$; $p = 0,012$). Корреляции между маркерами ремоделирования (ТИМР-1, ММР-2) и креатинином сыворотки на 48 ч не выявлено ($r = -0,00$; $p = 0,994$ для ТИМР-1 – креатинин; $r = 0,07$; $p = 0,071$ для ММР-2 – креатинин), при этом связь между ММР-2 и креатинином носит лишь тенденциальный характер, не достигая статистической значимости. Полученные данные свидетельствуют о согласованной активации

локальных тканевых процессов ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса, отражаемой синхронным повышением уровней ТИМР-1 и ММР-2 в раннем послеоперационном периоде. В то же время отсутствие значимых корреляций с креатинином сыворотки подчеркивает, что изменения этого показателя характеризуют преимущественно системный функциональный ответ почек, не зависящий напрямую от локальной матриксной протеолизной активности.

Учитывая выраженную межиндивидуальную вариабельность маркеров ремоделирования внеклеточного матрикса и отсутствие выраженных линейных корреляций с уровнем сывороточного креатинина, представляется целесообразным рассмотреть динамику показателей в контексте клинически значимого функционального исхода. В связи с этим был выполнен дополнительный подгрупповой анализ с разделением пациентов в зависимости от наличия прогрессирования ХБП.

В качестве критерия прогрессирования ХБП использовали переход на более высокую стадию заболевания в течение 24 мес. наблюдения. Пациенты были распределены на две группы: с прогрессированием ХБП и без признаков прогрессирования. Такой подход позволил оценить особенности динамики ММР-2 и ТИМР-1 не только во временном аспекте, но и с учетом отдаленных функциональных исходов.

В подгрупповой анализ включены 119 пациентов с локализованным ПКР стадии T1a-bN0M0, перенесших лапароскопическую резекцию или энуклеацию почки и имевших полный набор данных по всем контрольным точкам наблюдения.

Медианный возраст пациентов составил 58,0 [52,0; 65,0] года. В исследуемой когорте преобладали мужчины – 90 (75,6 %), доля женщин составила 29 (24,4 %).

По исходной стадии ХБП большинство пациентов имели 2-ю стадию заболевания – 77 (64,7 %), у 41 (34,5 %) пациента диагностирована 3а стадия, и лишь у 1 (0,8 %) пациента отмечалась 3b стадия. Пациенты с более выраженным снижением функции почек в исследование не включались.

Таким образом, анализируемая подгруппа представляла собой клинически однородную когорту пациентов с локализованными формами ПКР и преимущественно сохраненной или умеренно сниженной

Таблица 1. Корреляционная связь между биомаркерами
Table 1. Correlation between biomarkers

| Пара показателей / Parameter pair | <i>r</i> | <i>p</i> |
|---|----------|----------|
| ТИМР-1 (7 дней) – ММР-2 (7 дней) / TIMP-1 (Day 7) – MMP-2 (Day 7) | 0.10 | 0.012 |
| ТИМР-1 (7 дней) – Креатинин сыворотки (48 ч) / TIMP-1 (Day 7) – Serum creatinine (48 h) | -0.00 | 0.994 |
| ММР-2 (7 дней) – Креатинин сыворотки (48 ч) / MMP-2 (Day 7) – Serum creatinine (48 h) | 0.07 | 0.071 |

функцией почек, что позволило корректно оценить динамику маркеров ремоделирования внеклеточного матрикса и их связь с отдаленными функциональными исходами.

В группу без прогрессирования ХБП вошли 87 пациентов, в группу с прогрессированием – 32 пациента.

Исходные уровни MMP-2, TIMP-1 и сывороточного креатинина статистически значимо не различались между группами ($p > 0,05$), что свидетельствует о сопоставимости пациентов до оперативного вмешательства.

В отдаленном периоде наблюдения выявлены различия в уровнях маркеров ремоделирования внеклеточного матрикса. Через 24 мес. после операции у пациентов с прогрессированием ХБП медианные значения MMP-2 были выше по сравнению с группой без прогрессирования ($p = 0,021$). Аналогичная тенденция отмечена для TIMP-1, уровень которого также был статистически значимо выше в группе с прогрессированием ХБП ($p = 0,003$).

Кроме того, повышенные значения TIMP-1 ($> 1,0$ нг/мл) через 24 мес. значительно чаще реги-

стрировались у пациентов с прогрессированием ХБП по сравнению с пациентами без прогрессирования (53,1 % и 14,9 % соответственно, $p < 0,001$).

Динамика сывороточного креатинина также отличалась между группами: через 24 мес. уровень креатинина был выше у пациентов с прогрессированием ХБП по сравнению с пациентами без прогрессирования ($p = 0,001$).

Результаты представлены в табл. 2.

Таким образом, подгрупповой анализ показал, что отдаленные изменения уровней MMP-2 и TIMP-1 ассоциированы с прогрессированием ХБП и проявляются преимущественно в поздние сроки наблюдения, при отсутствии различий по исходным значениям показателей.

Прогностическая модель прогрессирования ХБП

С целью оценки факторов, ассоциированных с прогрессированием ХБП, была построена многофакторная логистическая регрессионная модель. В качестве зависимой переменной рассматривали прогрессирование

Таблица 2. Клинико-демографические характеристики и уровни маркеров ремоделирования у пациентов с прогрессированием и без прогрессирования ХБП через 24 мес. после лапароскопической резекции почки
Table 2. Clinical and demographic characteristics and levels of remodeling markers in patients with and without chronic kidney disease progression 24 months after partial laparoscopic nephrectomy

| Показатель / Parameter | Без прогрессирования ХБП / No CKD progression, n = 87 | С прогрессированием ХБП / / CKD progression, n = 32 | p |
|---|--|--|---------|
| Возраст, лет / Age, years | 54,0 [47,0; 62,0] | 56,5 [49,0; 64,0] | 0,29 |
| Мужчины / Men, n (%) | 67 (77,0) | 25 (78,1) | 0,89 |
| Женщины / Women, n (%) | 20 (23,0) | 7 (21,9) | |
| MMP-2 до операции, нг/мл / MMP-2 preoperative, ng/mL | 225,8 [161,4; 334,7] | 231,6 [170,2; 345,1] | 0,72 |
| TIMP-1 до операции, нг/мл / TIMP-1 preoperative, ng/mL | 0,30 [0,22; 0,47] | 0,31 [0,23; 0,50] | 0,68 |
| Креатинин до операции, мкмоль/л / Preoperative serum creatinine, μmol/L | 96,0 [87,0; 104,0] | 98,0 [89,0; 107,0] | 0,41 |
| MMP-2 через 24 мес, нг/мл / MMP-2 at 24 months, ng/mL | 218,7 [175,4; 276,3] | 267,9 [210,8; 358,4] | 0,021 |
| TIMP-1 через 24 мес, нг/мл / TIMP-1 at 24 months, ng/mL | 0,34 [0,14; 0,92] | 0,91 [0,44; 1,56] | 0,003 |
| Креатинин через 24 мес, мкмоль/л / Serum creatinine at 24 months, μmol/L | 104,0 [98,0; 111,0] | 118,0 [109,0; 128,0] | 0,001 |
| TIMP-1 >1,0 нг/мл, n (%) / TIMP-1 >1.0 ng/mL, n (%) | 13 (14,9) | 17 (53,1) | < 0,001 |

Примечание: данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха – Me [Q25; Q75]. Прогрессирование ХБП определяли как переход на более высокую стадию хронической болезни почек к 24 мес. наблюдения. Для сравнения количественных показателей использовали U-критерий Манна – Уитни, категориальных – χ^2 Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Note: CKD – chronic kidney disease; Data are presented as median and interquartile range – Me [Q25; Q75]. CKD progression was defined as transition to a higher stage of chronic kidney disease by 24 months of follow-up. Quantitative variables were compared using the Mann – Whitney U test, and categorical variables using Pearson's χ^2 test. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

ХБП, определяемое как переход на более высокую стадию заболевания в течение 24 мес. наблюдения.

В модель включались показатели, продемонстрировавшие статистически значимую связь с прогрессированием ХБП в однофакторном анализе, а также клинически значимые параметры. Основное внимание уделялось маркерам ремоделирования внеклеточного матрикса в отдаленном периоде наблюдения.

По результатам многофакторного анализа установлено, что повышенный уровень ТИМР-1 через 24 мес. после операции был независимо ассоциирован с прогрессированием ХБП (OR = 3,6; 95 % ДИ 1,5–8,7; $p = 0,004$). Это соответствует увеличению относительных шансов прогрессирования ХБП при повышенных значениях ТИМР-1.

Уровень ММР-2 через 24 мес. также демонстрировал ассоциацию с прогрессированием ХБП, однако его вклад в модель был менее выраженным и не достигал уровня независимого предиктора (OR = 1,4; 95 % ДИ 0,9–2,3; $p = 0,11$).

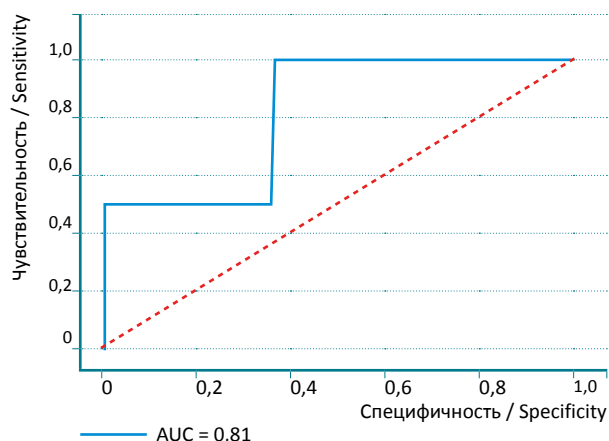


Рис. 4. ROC-кривая прогностической модели прогрессирования ХБП на основе уровня ТИМР-1 через 24 мес. после операции (AUC = 0,81)

Fig. 4. ROC curve of the predictive model for chronic kidney disease progression based on TIMP-1 levels at 24 months after surgery (AUC = 0.81)

Исходные клинико-демографические характеристики, включая возраст, пол и исходную стадию ХБП, не сохраняли статистически значимой связи с прогрессированием заболевания при включении в модель маркеров ремоделирования.

Результаты многофакторного анализа представлены в табл. 3. Повышенный уровень ТИМР-1 через 24 мес. после операции сохранял независимую ассоциацию с прогрессированием ХБП, тогда как другие включенные в модель показатели статистически значимого влияния не оказывали.

Дискриминирующая способность прогностической модели оценивалась с использованием ROC-анализа (рис. 4). Площадь под ROC-кривой составила 0,81, что свидетельствует о хорошей прогностической способности модели.

Таким образом, результаты многофакторного анализа подтверждают, что ТИМР-1 в отдаленном периоде наблюдения может рассматриваться как независимый фактор, ассоциированный с прогрессированием ХБП после органосохраняющих вмешательств.

ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном исследовании показано, что лапароскопическая резекция почки у пациентов с ПКР сопровождается фазовыми изменениями показателей системы ремоделирования внеклеточного матрикса, отражающимися в динамике уровней ММР-2 и ТИМР-1.

В раннем послеоперационном периоде отмечено статистически значимое повышение уровня ТИМР-1 к 7-м суткам наблюдения, что может свидетельствовать об активации регуляторных механизмов протеолитической активности в ответ на хирургическую травму и воспалительный ответ. Данные результаты согласуются с литературными источниками, в которых ТИМР-1 рассматривается как компонент системы регуляции баланса деградации и сохранения внеклеточного матрикса [1].

Уровень ММР-2 характеризовался более выраженной межиндивидуальной вариабельностью

Таблица 3. Многофакторная логистическая регрессионная модель факторов, ассоциированных с прогрессированием ХБП
Table 3. Multivariable logistic regression model of factors associated with chronic kidney disease progression

| Показатель / Parameter | OR | 95% ДИ / CI | p |
|--|------|-------------|-------|
| ТИМР-1 через 24 мес (повышенный уровень) / TIMP-1 at 24 months (elevated level) | 3,6 | 1,5–8,7 | 0,004 |
| ММР-2 через 24 мес / MMP-2 at 24 months | 1,4 | 0,9–2,3 | 0,11 |
| Возраст (на 1 год) / Age (per 1 year increase) | 1,02 | 0,98–1,06 | 0,27 |
| Мужской пол / Male sex | 1,1 | 0,5–2,6 | 0,82 |
| Исходная стадия хронической болезни почек (3a–b vs 2) / Baseline CKD stage (3a–b vs 2) | 1,3 | 0,6–2,9 | 0,48 |

с достижением максимальных медианных значений в раннем послеоперационном периоде (7-е сутки – 1 месяц; $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем). Подобная динамика соответствует фазе активного ремоделирования внеклеточного матрикса. В отдаленные сроки у части пациентов сохранялись повышенные значения MMP-2, что может отражать продолжающиеся процессы тканевой перестройки, аналогично описанным в исследованиях, посвященных роли MMP-2 при хронической болезни почек [2].

Корреляционный анализ по Спирмену выявил слабую, но статистически значимую положительную связь между TIMP-1 и MMP-2 на 7-е сутки ($r = 0,10$; $p = 0,012$), что указывает на согласованную регуляцию процессов протеолиза и его ингибирования. При этом статистически значимых корреляций между уровнями MMP-2 или TIMP-1 и сывороточным креатинином выявлено не было (TIMP-1 – креатинин: $r = -0,00$; $p = 0,994$; MMP-2 – креатинин: $r = 0,07$; $p = 0,071$), что подчеркивает различие между локальными тканевыми процессами и системной функциональной оценкой почек.

Транзиторное повышение уровня креатинина к 48 часам после операции с последующей нормализацией и отсутствием статистически значимых отличий от исходного уровня в отдаленном периоде отражает преимущественно гемодинамический характер изменений без признаков стойкого функционального ухудшения.

Подгрупповой анализ показал, что через 24 мес. пациенты с прогрессирующей хронической болезнью почек имели более высокие уровни MMP-2 ($p = 0,021$) и TIMP-1 ($p = 0,003$) по сравнению с пациентами без прогрессирующей, при отсутствии исходных различий между группами. Повышенные значения TIMP-1 ($> 1,0$ нг/мл) значительно чаще регистрировались в группе с прогрессирующей ХБП ($p < 0,001$).

В многофакторной логистической регрессионной модели повышенный уровень TIMP-1 через 24 мес. сохранял независимую ассоциацию с прогрессиру-

ванием ХБП (OR = 3,6; 95 % ДИ 1,5–8,7; $p = 0,004$). Дискриминирующая способность модели оценена с использованием ROC-анализа; площадь под кривой составила AUC = 0,81, что соответствует хорошей прогностической способности модели.

Полученные данные свидетельствуют о том, что система MMP-2/TIMP-1 отражает особенности послеоперационного тканевого ремоделирования и может быть связана с отдаленными функциональными исходами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лапароскопическая резекция почки сопровождается динамическими изменениями показателей системы ремоделирования внеклеточного матрикса. В раннем послеоперационном периоде отмечается статистически значимое повышение уровня TIMP-1 и увеличение вариабельности MMP-2, что соответствует фазе активной тканевой перестройки.

Выявленная слабая, но статистически значимая корреляция между TIMP-1 и MMP-2 на 7-е сутки подтверждает согласованный характер процессов протеолиза и его ингибирования. При этом динамика маркеров ремоделирования не сопровождается прямой связью с изменениями сывороточного креатинина, отражающего системную функцию почек.

Подгрупповой и многофакторный анализ показали, что повышенный уровень TIMP-1 в отдаленном периоде ассоциирован с прогрессирующей хронической болезнью почек и демонстрирует хорошую дискриминирующую способность модели (AUC = 0,81).

Комбинированная оценка MMP-2 и TIMP-1 в дополнение к стандартным показателям функции почек может расширять возможности стратификации риска и оценки послеоперационной адаптации почечной ткани. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения полученных результатов и уточнения клинической значимости выявленных ассоциаций.

Список источников / References

1. Klimm W, Szamotulska K, Karwański M, Bartoszewicz Z, Witkowski W, Rozmyslowicz T, Niemczyk S. Tissue Inhibitors of Metalloproteinase 1 (TIMP-1) and 3 (TIMP-3) as New Markers of Acute Kidney Injury After Massive Burns. *Med Sci Monit.* 2024 May 6;30:e943500. <https://doi.org/10.12659/msm.943500>
2. Baudier RL, Orlandi PF, Yang W, Chen HY, Bansal N, Blackston JW, et al.; CRIC Study Investigators. Matrix Metalloproteinase-2 and CKD Progression: The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Kidney Med.* 2024 Jun 6;6(8):100850. <https://doi.org/10.1016/j.xkme.2024.100850>
3. Deng J, Tu S, Li L, Li G, Zhang Y. Diagnostic, predictive and prognostic molecular biomarkers in clear cell renal cell carcinoma: A retrospective study. *Cancer Rep (Hoboken).* 2024 Jun;7(6):e2116. <https://doi.org/10.1002/cnr2.2116>
4. Akinleye AA, Chapman HM, Roman RJ, Bidwell GL 3rd. Kidney-specific delivery of a matrix metalloproteinase-2 inhibitory peptide fused to elastin-like polypeptide reduces proteinuria and renal fibrosis in a model of salt-sensitive hypertension. *J Pharmacol Exp Ther.* 2025 Dec;392(12):103556. <https://doi.org/10.1016/j.jpet.2025.103556>

5. de Rooij ENM, Hoogeveen EK, Romijn FPHTM, van der Kooy SW, Veighey KV, Dekker FW, et al. Urinary beta-2 microglobulin increases whereas TIMP-2 and IGFBP7 decline after unilateral nephrectomy in healthy kidney donors. *Sci Rep.* 2024 Jun 5;14(1):12901. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-62246-1>
6. Chrabańska M, Rynkiewicz M, Kiczmer P, Drozdowska B. Immunohistochemical Expression of CD44, MMP-2, MMP-9, and Ki-67 as the Prognostic Markers in Non-Clear Cell Renal Cell Carcinomas-A Prospective Cohort Study. *J Clin Med.* 2022 Sep 2;11(17):5196. <https://doi.org/10.3390/jcm11175196>
7. Matsuo M, Taguchi K, Yokota Y, Fukami K, Igawa T. The impact of ischemic reperfusion injury on contralateral kidneys and the determinants of renal prognosis after robot-assisted partial nephrectomy. *PLoS One.* 2025 Apr 15;20(4):e0321769. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0321769>
8. Guillaume Z, Auvray M, Vano Y, Oudard S, Helley D, Mauge L. Renal Carcinoma and Angiogenesis: Therapeutic Target and Biomarkers of Response in Current Therapies. *Cancers (Basel).* 2022 Dec 14;14(24):6167. <https://doi.org/10.3390/cancers14246167>
9. Shou Y, Liu Y, Xu J, Liu J, Xu T, Tong J, et al. TIMP1 Indicates Poor Prognosis of Renal Cell Carcinoma and Accelerates Tumorigenesis via EMT Signaling Pathway. *Front Genet.* 2022 Feb 25;13:648134. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.648134>
10. Kushlinskii NE, Gershtein ES, Alferov AA, Bezhanova SD, Mushtenko VV, Pushkar DY, et al. Prognostic Role of Matrix Metalloproteinases 2, 7, 8, 9 and Their Type 1 Tissue Inhibitor in Blood Serum of Patients with Kidney Cancer. *Bull Exp Biol Med.* 2020 Mar;168(5):673–676. <https://doi.org/10.1007/s10517-020-04778-w>

Информация об авторах:

Тарасенко Артем Игоревич ✉ – к.м.н., заместитель директора по инновационному развитию Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3258-8174>, eLibrary SPIN: 7456-4963, AuthorID: 715646, Scopus Author ID: 57199647114

Каприн Андрей Дмитриевич – д.м.н., профессор, академик РАН, академик РАО, директор Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация; генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация; заведующий кафедрой онкологии и рентгенодиагностики им. В. П. Харченко Медицинского института ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>, eLibrary SPIN: 1759-8101, AuthorID: 96775, Scopus Author ID: 6602709853, WoS ResearcherID: K-1445-2014

Курбанов Асадулла Асадуллаевич – врач-уролог Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация
eLibrary SPIN: 9297-7843, AuthorID: 1132201

Чиненов Денис Владимирович – д.м.н., доцент Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9056-9791>, eLibrary SPIN: 2176-9563, AuthorID: 690686, Scopus Author ID: 59702172400, WoS ResearcherID: MGV-4876-2025

Чернов Ярослав Николаевич – к.м.н., доцент Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация
eLibrary SPIN: 9300-6742, AuthorID: 923433, Scopus Author ID: 57196260405

Хотько Дмитрий Николаевич – к.м.н., ассистент кафедры урологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Саратов, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7966-5181>, eLibrary SPIN: 3052-1733, AuthorID: 661608, Scopus Author ID: 57212254779

Information about authors:

Artem I. Tarasenko ✉ – Cand. Sci. (Medicine), Deputy Director for Innovation Development, Institute for Urology and Reproductive Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
Address: 2/1 Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 119992, Russian Federation
Scopus Author ID: 57199647114

Andrey D. Kaprin – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Academician of the Russian Academy of Education, Director of P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation, General Director of National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation, Head of the Department of Oncology and Radiology named after V.P. Kharchenko at the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>, eLibrary SPIN: 1759-8101, AuthorID: 96775, Scopus Author ID: 6602709853, WoS ResearcherID: K-1445-2014

Asadulla A. Kurbanov – MD, Urologist, Institute for Urology and Reproductive Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
eLibrary SPIN: 9297-7843, AuthorID: 1132201

Denis V. Chinenov – Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor, Institute for Urology and Reproductive Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9056-9791>, eLibrary SPIN: 2176-9563, AuthorID: 690686, Scopus Author ID: 59702172400, WoS ResearcherID: MGV-4876-2025

Yaroslav N. Chernov – Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Institute for Urology and Reproductive Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
eLibrary SPIN: 9300-6742, AuthorID: 923433, Scopus Author ID: 57196260405

Dmitriy N. Khotko – Cand. Sci. (Medicine), assistant, Department of Urology, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7966-5181>, eLibrary SPIN: 3052-1733, AuthorID: 661608, Scopus Author ID: 57212254779

Участие авторов:

Тарасенко А. И. – концепция и дизайн исследования, научное руководство, интерпретация данных, написание и редактирование исходного текста;
Каприн А. Д. – научное руководство и общее администрирование проекта, критический пересмотр статьи на предмет важного интеллектуального содержания;
Курбанов А. А. – разработка методологии, сбор и обработка клинических данных, проведение статистического анализа, написание раздела «Пациенты и методы», редактирование текста;
Чиненов Д. В. – курирование сбора биоматериала и лабораторных исследований, анализ и интерпретация данных, написание разделов «Результаты» и «Обсуждение», редактирование текста;
Чернов Я. Н. – сбор и валидация клинических данных, участие в статистическом анализе, подготовка иллюстраций и таблиц, редактирование текста;
Хотько Д. Н. – сбор и систематизация клинического материала, проведение литературного обзора, техническая подготовка рукописи и оформление списка литературы.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Tarassenko A. I. – study concept and design, scientific supervision, data interpretation, drafting and manuscript revision;
Kaprin A. D. – scientific supervision and overall project administration, critical revision of the manuscript for important intellectual content;
Kurbanov A. A. – methodology development, collection and processing of clinical data, statistical analysis, drafting of the “Patients and methods” section, manuscript editing;
Chinenov D. V. – supervision of biomaterial collection and laboratory investigations, data analysis and interpretation, drafting of the “Results” and “Discussion” sections, manuscript editing;
Chernov Ya. N. – collection and validation of clinical data, participation in statistical analysis, preparation of figures and tables, manuscript editing;
Khotko D. N. – collection and systematization of clinical material, literature review, technical preparation of the manuscript and formatting of references.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.