



СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО ЗНАЧЕНИЯ МАРКЕРОВ РАННЕГО ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ

Д. Н. Хотько¹, А. И. Хотько¹, А. И. Тарасенко^{2✉}, А. О. Ефимова³

1. Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского, г. Саратов, Российская Федерация

2. Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация

3. Центральный клинический госпиталь ФТС России, г. Москва, Российская Федерация

✉ tar-art@yandex.ru

Резюме

Целью обзора являлось отразить современное состояние клинического значения маркеров раннего почечного повреждения у пациентов при мочекаменной болезни.

Выполнен литературный обзор статей (оригинальные исследования и обзоры), опубликованных в период с 2018 г. по февраль 2022 г., посвященных изучению провоспалительных, профибротических и ангиогенных факторов при мочекаменной болезни. Использованы методы библиографического, информационного и семантического поиска источников в базах данных Google Scholar, PubMed, Scopus и Embase.

В настоящее время основными диагностическими маркерами ренальных повреждений принято считать протеинурию или микроальбуминурию, повышение креатинина сыворотки крови и снижение скорости клубочковой фильтрации. Данные показатели широко используются для диагностики степени нарушения почечной функции и выявляют поражение уже на этапе значительного нарушения клубочковой фильтрации, когда процесс поражения практически не обратим. В настоящее время актуальным является поиск биомаркеров острого и хронического почечного повреждения, позволяющих выявлять патологические изменения в почках и определять их характер на ранних этапах диагностики.

Совершенствование диагностических технологий, направленных на детальное представление о патогенезе развития почечной дисфункции у пациентов с мочекаменной болезнью (МКБ), позволит на ранних этапах профилировать развитие почечной недостаточности у данной категории пациентов.

Ключевые слова:

маркеры почечного повреждения, мочекаменная болезнь, биомаркеры почечной функции

Для корреспонденции:

Тарасенко Артём Игоревич – к.м.н., заместитель директора по инновационному развитию Института урологии и репродуктивного здоровья ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация.

Адрес: 119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

E-mail: tar-art@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3258-8174>

SPIN: 7456-4963, AuthorID: 715646

Scopus Author ID: 57199647114

Финансирование: исследование выполнено в рамках НИР по государственному заданию Минздрава России №121032900062-0 «Изучение фундаментальных основ этиопатогенеза мочекаменной болезни: роль микробиома мочи и метаболических нарушений в аспекте инфекционных и сердечно-сосудистых осложнений уролитиаза».

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Хотько Д. Н., Хотько А. И., Тарасенко А. И., Ефимова А. О. Современное состояние клинического значения маркеров раннего почечного повреждения. Исследования и практика в медицине. 2022; 9(2): 133–142. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-2-12>

Статья поступила в редакцию 29.03.2022; одобрена после рецензирования 30.04.2022; принята к публикации 07.06.2022.

© Хотько Д. Н., Хотько А. И., Тарасенко А. И., Ефимова А. О., 2022

REVIEW

<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-2-12>

CURRENT STATE OF CLINICAL SIGNIFICANCE OF EARLY KIDNEY INJURY MARKERS

D. N. Khotko¹, A. I. Khotko¹, A. I. Tarasenko^{2✉}, A. O. Efimova³

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

2. I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

3. Central Clinical Hospital of the Federal Customs Service of Russia, Moscow, Russian Federation

✉ tar-art@yandex.ru

Abstract

Study objective was to reflect the current state of the early kidney damage markers clinical significance in patients with urolithiasis. Authors performed a literature review of articles (original studies and reviews) published between 2018 and February 2022 on the study of pro-inflammatory, profibrotic and angiogenic factors in urolithiasis. Bibliographic, informational and semantic source search methods in Google Scholar, PubMed, Scopus and Embase databases were used. Analysis of a legalistic and systematic sources was carried out.

Proteinuria, serum creatinine and glomerular filtration rate are now accepted as the main diagnostic markers of renal lesions. These markers already allow to reveal lesions at the stage of chronic kidney disease, when the lesion process is practically irreversible. Today it is most relevant to conduct the search for biomarkers of acute and chronic renal lesions at patients with urolithiasis to detect pathological changes in the kidneys and to determine their nature at an early stage of diagnosis.

Improved diagnostic techniques destined to provide a detailed picture of the development of the pathological process in patients with urolithiasis will make it possible to prevent renal failure development at an early stage in this category of patients.

Keywords:

markers of renal lesions, urolithiasis, biomarkers of renal function

For correspondence:

Artem I. Tarasenko – Cand. Sci. (Med.), deputy director for Innovative development of the Institute of Urology and Reproductive Health I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation.

Address: 8/2 Trubetskaya str., Moscow 119991, Russian Federation

E-mail: tar-art@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3258-8174>

SPIN: 7456-4963, AuthorID: 715646

Scopus Author ID: 57199647114

Funding: the study was carried out as research on the state order of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation No.121032900062-0 "Study of the fundamental basis for the etiology and pathogenesis of urolithiasis: the significance of the urine microbiome and metabolic disorders in the aspect of infectious and cardiovascular complications of urolithiasis".

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Khotko D. N., Khotko A. I., Tarasenko A. I., Efimova A. O. Current state of clinical significance of early kidney injury markers. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2022; 9(2): 133-142. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-2-12>

The article was submitted 29.03.2022; approved after reviewing 30.04.2022; accepted for publication 07.06.2022.

ВВЕДЕНИЕ

Стремительное развитие малоинвазивных методов профилактики и диагностики мочекаменной болезни в последние несколько лет изменили структуру оперативных вмешательств. Современные тенденции направлены на максимальный переход к малоинвазивным хирургическим вмешательствам (эндоскопические и лапароскопические технологии). Данная тенденция обусловлена тем, что даже в случае минимального воздействия на паренхиму почки, это сопровождается ее повреждением, изменениями воспалительного характера и, как результат, — ишемия, которая в последствии приводит к нарушениям функциональной активности почки. Пациенты с изначальными признаками почечной недостаточности, с выявленным нарушением функциональной активности паренхиматозных клеток, дает основание предположить, что данная группа может относиться к группе риска последующего почечного повреждения [1, 2].

Показано, что патоморфологическая прогрессия недостаточности функциональной активности почек определяется накоплением экстрацеллюлярного матрикса и атрофией канальцев с последующим формированием тубулоинтерстициального фиброза [3].

Также прогрессия патологии почек связана с нарушением функции эндотелия сосудов, включая перитубулярные капилляры [4; 5]. Нефрофиброз определяется увеличением синтеза медиаторов клеточного ответа, цитокинов и факторов роста [6]. Мочекаменная болезнь (МКБ) может приводить к развитию фиброза почек, в случае полной или частичной обструкции мочевыводящих путей [7–10]. Микроциркуляторные изменения, приводящие к воспалительной реакции и активации пролиферативных процессов в почке, также могут возникать на фоне конкрементов, при дискинезии [11].

Цель исследования: определить клиническое значение маркеров почечного повреждения у пациентов с мочекаменной болезнью.

Выполнен литературный обзор статей (оригинальные исследования и обзоры), опубликованных в период с 2018 г. по февраль 2022 г., посвященных изучению провоспалительных, профибротических и ангиогенных факторов при мочекаменной болезни. В ходе исследования применены методы библиографического, информационного и семантического поиска источников в базах данных Google Scholar, PubMed, Scopus и Embase, также выполнен формально-юридический и системный анализ источников.

МКБ является всемирной проблемой, занимающей одно из первых мест среди всех урологических заболеваний [1; 4; 6].

Причины возникновения МКБ могут быть как экзогенными, так и эндогенными, что подтверждает полиэтиологичность заболевания. Среди эндогенных факторов выделяют генетические, врожденные и приобретенные в процессе жизни человека. В настоящее время многочисленные исследования посвящены изучению генетических факторов, способствующих развитию полигенно наследуемых мембранопатий, врожденных и приобретенных энзимопатий, тубулопатий и метаболических нефропатий, приводящих к МКБ [12].

Патогенетическая связь МКБ и прогрессирование хронической болезни почек (ХБП) нашла свое подтверждение в работах многих исследователей [11; 13]. Активация механизмов почечного повреждения при урологической патологии объясняется острой обструкцией мочевыводящих путей при МКБ, сопровождающейся прогрессирующей ишемией почечной паренхимы. Также это объясняется повышением внутрилоханочного давления и нарушением уродинамики [1; 5]. Показано, что острый калькулезный пиелонефрит на фоне установленной МКБ наблюдается у почти 87 % пациентов при частичной обструкции верхних мочевыводящих. Данная патология может приводить к развитию септических осложнений, что является жизнеугрожающим состоянием [3].

Наиболее распространенным осложнением заболеваний мочевыделительной системы является острая почечная недостаточность (ОПН) [8; 14]. В 2002 г. была образована рабочая группа ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative Group), которой разработана классификация RIFLE, согласно которой ОПН определяется, как остро развивающееся снижение скорости клубочковой фильтрации и (или) объема диуреза. В 2007 г. был введен термин «острое почечное повреждение» (ОПП), а также определены критерии стадий развития патологического процесса. ОПП характеризуется острым снижением функций почек, отражающемся в том числе и на результатах лабораторной диагностики — повышением уровня креатинина (на 26,4 мкмоль/л и более) и (или) снижением уровня диуреза (менее 0,5 мл/кг в течение 6 часов).

Распространенными методами диагностики функционального состояния почек являются клиренс креатинина и формулы, основанные на определении уровня креатинина крови, формулы MDRD и CKD-EPI [6; 15; 16]. Роль креатинина в оценке функций почек имеет ряд особенностей: необходимо значительное снижение СКФ, для его влияния на уровень креатинина (снижение функциональной активности почек до 50 %); нет выраженных изменений в период острых изменений (задержка достигает 48–72 часов). Из результатов проведенных исследований можно сделать вывод, что креатинин не является определяющим марке-

ром диагностики ОПП, так как ранние проявления ОПП и дифференцировка причины ОПП не являются показателями данного метода диагностики. Формулы, оценивающие СКФ, такие как MDRD, Кокрофта-Голта в результате своего определения сопоставимы результатами измерения клиренса инулина [17; 18]. Формула CKD-EPI определяет более точную оценку СКФ при нормальном или незначительно сниженном уровне СКФ (> 60 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$) и рекомендована при скрининге и диагностике ХБП по рекомендациям KDIGO [1, 5, 6].

Также исследования показали, что при ОПП высока вероятность развития ХБП. Выявление пациентов с ранней стадией ОПП, является важной задачей в медицине, решение которой позволит снизить частоту неблагоприятных медицинских исходов.

Показано, что повреждение нефронов сопровождается образованием ряда веществ, представляющих особый интерес для клинической лабораторной диагностики и имеющих достаточную доказательную базу для выявления ОПП на ранней стадии [6; 19].

Цистатин С — это ингибитор цистеиновой протеазы с массой 13 кДа, который является маркером СКФ. Цистатин С экспрессируется всеми клетками с ядрами и выполняет множество биологических функций, включая контроль внеклеточного протеолиза и модуляцию иммунной системы. Его польза в оценке почечной функции обусловлена тем фактом, что после свободной фильтрации в клубочках он затем всасывается в почечных канальцах, где полностью разлагается локально [20]. Цистатин С в моче также является потенциальным маркером острого повреждения канальцев. Поскольку цистатин С обычно реабсорбируется в проксимальных канальцах, обнаружение цистатина С в моче предполагает некоторую форму повреждения проксимальных канальцев. Однако у пациентов с альбуминурией наблюдается конкурентное ингибирование поглощения цистатина С (оба переносятся мегалином), и в результате в моче могут появляться значительные количества даже при отсутствии повреждения канальцев. Этот эффект был продемонстрирован на крысах, и аналогичные эффекты были отмечены у пациентов с диабетом и у детей с нефротическим синдромом [21]. Следует отметить, что цистатин С не является единственным биомаркером мочи, на который влияет повышение уровня альбуминурии: этот процесс потенциально может повлиять на все белки с низкой молекулярной массой, исследуемые в качестве потенциальных биомаркеров мочи, включая липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL), белок, связывающий жирные кислоты печеночного типа (L-FABP) и $\beta 2$ микроглобулин [22].

NGAL — это белок с массой 21 кДа. Он участвует во врожденном иммунитете и экспрессируется в основном иммунными клетками, но также гепатоцитами и клетками почечных канальцев. Первоначально его идентификация проводилась с помощью транскриптомного анализа на мышинной модели ишемически-реперфузионного повреждения, где было отмечено быстрое увеличение его продукции в почечных канальцах после повреждения почек. Он легко обнаруживается в моче и устойчив к деградации протеазами, что делает его потенциально идеальным биомаркером ОПП [20; 21]. NGAL появляется в моче на ранних стадиях после травмы, и исследования культивируемых канальцевых клеток человека подтвердили, что он вырабатывается в ответ на гипоксическое повреждение. Было показано, что уровни NGAL в моче и плазме крови коррелируют со степенью повреждения почек, и уровни возвращаются к исходному уровню после разрешения ОПП. Интересно, что источник NGAL плазмы и мочи, по-видимому, различен. Большая часть NGAL в моче вырабатывается в канальцах в ответ на повреждение, в то время как большая часть NGAL в плазме крови образуется в отдаленных органах, где его выработка повышается в условиях ОПП. Увеличение NGAL в плазме крови в этих условиях, по крайней мере, частично связано со снижением клиренса из-за снижения СКФ [23].

Было показано, что NGAL в моче является возможным ранним биомаркером ОПП у взрослых и детей после кардиохирургических операций и после введения радиоконтраста. Аналогичным образом, повышение уровня NGAL предсказывает ОПП у пациентов, поступающих в отделение неотложной помощи. Большой метаанализ исследований NGAL при ОПП показал, что не было никакого преимущества в использовании NGAL в моче в отличие от NGAL в сыворотке крови. NGAL показал лучшие результаты у детей, хотя он оставался полезным у взрослых, что позволяет предположить, что могут быть и другие факторы, влияющие на уровни NGAL в этой популяции. В различных исследованиях использовался широкий диапазон предельных значений для NGAL, но уровень > 150 нг/мл оказался наиболее подходящим, особенно когда использовались коммерческие анализы. Интересно, что нормализация результатов по креатинину, по-видимому, не повлияла на точность теста. Повышенный NGAL в отсутствие повышенного креатинина может быть прогностически значимым и предполагает, что креатинин может неправильно классифицировать людей с текущим субклиническим заболеванием почек. Это было подтверждено мета-анализом, который показал, что повышение уровня NGAL даже при отсутствии повышенного креатинина предсказывало худшие результаты [17; 24].

N-ацетил-глюкозаминидаза (NAG) представляет собой лизосомальный фермент, преимущественно локализованный в проксимальном канальце. Глутатион-S-трансфераза (GST) представляет собой семейство ферментов с 8 различными классами, обнаруженными по всему нефрону. Однако альфа-изоформа присутствует только в проксимальных канальцевых клетках, в то время как изоформа ρ обнаруживается только в дистальных канальцевых клетках. Щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ), аланинаминопептидаза (ААП) и лактатдегидрогеназа (ЛДГ) являются ферментами, происходящими из проксимальных канальцев, которые обычно присутствуют в моче в небольших количествах и значительно увеличиваются при ОПП. Канальцевая энзимурия отмечалась у пациентов с широким спектром диагнозов почек, включая острый канальцевый некроз, интерстициальный нефрит, нефротоксичность и острое отторжение аллотрансплантата. Во всех исследованиях не было показано, что ни один отдельный фермент не является надежным предиктором ОПП или необходимости диализа, и хотя некоторые из них показали многообещающие результаты в определенных однородных популяциях, эти результаты не были воспроизведены в гетерогенных группах. Отчасти это может быть связано с тем фактом, что энзимурия повышается во многих условиях и не является специфичной для ОПП. Также могут быть ситуации, когда активность ферментов снижается под воздействием экзогенных факторов, например, в то время как было показано, что NAG является чувствительным маркером ОПП в определенных ситуациях, присутствие тяжелых металлов и других нефротоксинов в моче подавляет его активность, снижая чувствительность анализа. Существует предположение, что группы ферментов могут быть более полезными, чем отдельные ферменты, при диагностике заболеваний почек, хотя их основное применение может заключаться в диагностике нефротоксичности лекарств, когда уровни этих ферментов повышаются до любого увеличения креатинина и могут помочь в дозировании лекарств [17; 24].

Помимо цистатина существует ряд других белков, которые обычно фильтруются в клубочке, но не появляются в моче из-за поглощения и метаболизма в проксимальном канальце. Наличие этих биомаркеров в моче свидетельствует о дисфункции канальцев (хотя, как упоминалось ранее, при наличии достаточной альбуминурии нормальный механизм поглощения может быть нарушен, и они могут присутствовать даже при нормальной функции канальцев). Наиболее важными из них являются β 2-микроглобулин и Ретинолсвязывающий белок-4 (RBP-4). β 2-микроглобулин представляет собой белковый компонент 11,8 кДа основной молекулы комплекса гистосовместимости

класса I, который свободно фильтруется в клубочках и реабсорбируется и метаболизируется канальцами с < 1 %, появляющимся в моче. Уровень β 2-микроглобулина в моче повышается при неселективной протеинурии, а также в результате повреждения канальцев, особенно в результате воздействия канальцевых токсинов. β 2-микроглобулин в моче изучался в широком диапазоне клинических контекстов и, по-видимому, полезен для различения преренальной азотемии от острого канальцевого некроза, но имеет неопределенную полезность у пациентов с сепсисом, где он может повышаться в отсутствие ОПП [25; 26]. RBP4 в основном синтезируется гепатоцитами и участвует в транспортировке ретинола в крови. С-терминально обработанная форма выводится с мочой и накапливается у пациентов со сниженной СКФ. RBP4 реабсорбируется в проксимальном канальце и появляется в больших количествах при значительном повреждении проксимального канальца. Он является особенно чувствительным маркером нефротоксичности и повышается при снижении функции почек, вызванном тяжелыми металлами, и повышается у пациентов с диабетической нефропатией. Одно из преимуществ, которое он имеет по сравнению с β 2-микроглобулином, заключается в том, что он более стабилен при низком pH [21; 22].

Существует большое количество других биомаркеров, которые исследуются для определения их полезности в ранней диагностике заболеваний почек, включая ОПП. Большинство из них представляют собой белки, экспрессируемые в канальцах, концентрация которых в моче изменяется в случае повреждения канальцев. Фактор трилистника 3 – это белок, участвующий в поддержании целостности поверхностей слизистой оболочки. Обычно он обнаруживается в моче, и его снижение является чувствительным маркером дисфункции проксимальных канальцев/собирающих протоков, особенно из-за нефротоксичности. L-FABP – это цитоплазматический белок, экспрессируемый в проксимальных канальцах, который связывает свободные жирные кислоты и транспортирует их в митохондрии для метаболизма. Повышенный уровень L-FABP в моче был отмечен у пациентов с ОПП (особенно ишемическим), нефротоксичностью и тяжелым сепсисом при отсутствии ОПП [12; 19].

Остеопонтин – это белок с массой тела 44 кДа, который в основном синтезируется в костях, но также в макрофагах, активированных Т-клетках и эндотелиальных клетках. В почках он экспрессируется в петле Генле и дистальных канальцах и участвует в защите почек от окислительного стресса и ишемии. Повышенный уровень остеопонтина в моче был отмечен при некоторых хронических заболеваниях почек, включая IgA-нефропатию, мембранозную нефропа-

тию и гломерулонефрит, а также у пациентов с ОПП. Нетрин-1 представляет собой молекулу, направляющую аксоны, которая не экспрессируется в нормальных канальцевых клетках, но сильно экспрессируется после повреждения почек, повышаясь в течение 2 часов после острого инсульта. Уровни коррелируют со степенью травмы и возвращаются к норме по мере устранения травмы [21; 23]. Кластерин – это белок с массой 80 кДа, который экспрессируется во время нормального развития почек. Его выработка повышается в ответ на повреждение почек, и он экспрессируется по всему нефрону. Он показал себя многообещающим в качестве биомаркера повреждения и регенерации канальцев на животных моделях, но еще не был исследован в крупных исследованиях на людях [20; 21].

В работе ученых Silverstein D. M. et al., 2003 г., и Zhou J. et al., 2021 г., межмолекулярные реакции отражены на модели односторонней обструкции у животных, подвергнутых хронической неонатальной односторонней перевязке мочеточника, которая имитирует почечный фиброз, связанный с обструктивной нефропатией [14; 24]. Выработка мРНК ряда иммуномодуляторов, включая моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1) и интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β) превышены в сравнении с нормально функционирующей почкой [18]. При обструкции для развития воспалительного процесса характерно активное участие моноцитов (макрофагов), Т-клеток, дендритных клеток, нейтрофилов, вероятно, что обструкция индуцирует провоспалительную среду [22]. Результаты исследований отечественных и зарубежных ученых показали, что в результате обструктивной уropatii возможна активация внутрипочечной ренин-ангиотензиновой системы (РАС) [6; 25]. Специфическая роль ангиотензина II (Ang II) как провоспалительного медиатора, ассоциирована с возможностью регуляции ряда генов, связанных с нарушением функционального состояния почек. Регуляция экспрессии генов с участием Ang II характеризуется изменением активности факторов транскрипции в ядре клеток-мишеней [5; 27]. Результаты исследований показано, что Ang II эффектор, активирующий резидентные клетки при патологическом процессе. На фоне обструкции Ang II влияет на активность нуклеарного фактора NF- κ B, и пролиферацию клеток, лейкоцитарную инфильтрацию, интерстициальный фиброз и модуляцию фенотипа мезангиальных клеток [4; 15]. Также показано, что Ang II активирует NF- κ B почек через AT1R и AT2R рецепторы, путем воздействия на мезангиальные клетки, повышая концентрации кальция и инозитол-фосфата в цитозоле, увеличивая синтез простагландинов и сокращение клеток, потенцирует продукцию межклеточного матрикса [15; 25].

В ряде исследований продемонстрировано, что выработка моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (Monocytic chemoattractant protein-1, MCP-1) и секреции Т-клеток (RANTES) [12; 28]. Кроме того, в исследованиях зарубежных ученых отмечается увеличение MCP-1 начиная со 2-го часа обструкции, тогда как показатели RANTES и MIP-1 α (макрофагальный воспалительный протеин – 1 α) возрастают, с 5-го дня [11; 13]. Внутримышечное введение мутантного гена MCP-1 блокирует макрофагальную активность и снижает фиброз почек после монолатеральной обструкции [13]. Увеличение экспрессии MCP-1 может подавлять HO-1 (гемоксигеназа-1), что подтверждается результатами исследований на моделях почечной травмы [5; 6; 9].

При обструктивной уropatii у детей в механизме почечного повреждения отмечена роль колониестимулирующего фактора роста гранулоцитов и макрофагов (GM-CSF), который образуется тубулоцитами и фибробластами, тогда как макрофаги вырабатывают воспалительные цитокины, зависящие от уровня GM-CSF [13; 15; 26].

Цитокиновая регуляция имеет важное значение в патогенезе прогрессирования ХБП у детей, связанное с возможным воздействием на функции защиты от инфекционных агентов и восстановлению тканей [6; 23; 18]. Контроль концентрации цитокинов может использоваться в качестве прогностического маркера возможной хронизации и контроля эффективности терапии [7; 26].

К колониестимулирующим факторам также относится гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), участвующий в процессе роста и дифференцировки гемопоэтических клеток [5]. В работе Z. M. Alazouny et al., 2022 г., показано, что G-CSF участвует в обеспечении антибактериальной защиты, смягчении дегенеративного эффекта сепсиса на кору почек [17; 27]. Одним из факторов развития обструктивного процесса, участвующего в регуляции ангиогенеза и определяющего фиброваскулярный ответ на воспаление, является фактор роста эндотелия сосудов – VEGF (Vascular endothelial growth factor) [3; 23; 27]. В работах многих исследователей отмечена корреляция развития хронического гломерулонефрита между накоплением VEGF в почечных клубочках и интерстиции с иммунным ответом воспаления [27; 29]. Фактор роста эндотелия сосудов – А (VEGF-A) секретируется преимущественно подоцитами и эпителиальными клетками в почках, играет важную роль в патофизиологии почки. Также определена возможность использования VEGF-A в качестве диагностического маркера почечных патологиях [30; 31].

Отмечено, что обструкция влечет за собой образование воспалительного процесса. Взаимодействие

провоспалительных и противовоспалительных цитокинов может влиять на развитие и прогрессирование ХБП. Специфические цитокины включают интерлейкин (ИЛ)-6 и ИЛ-8, способствующие воспалению, и ИЛ-10, который обычно считается противовоспалительным [2, 8]. Среди пациентов с ОПП более высокие исходные уровни ИЛ-8 и ИЛ-10 коррелируют с более высоким риском смертности [32; 33].

В случае разрешения обструктивного синдрома активизируются процессы репарации ткани, препятствующие развитию интерстициального фиброза, а также прогрессированию почечного повреждения. Изучение ряда медиаторов, участвующих в процессе почечного повреждения у больных МКБ с обструкцией ВМП представляется интересным многим ученым.

Затяжной анамнез почечного повреждения при МКБ приводит к понижению восстановительных функций почек в отдаленный послеоперационный период, тем не менее, если процесс несет непро-

должительный анамнез, то обратимость процесса более вероятна, с возможностью избежать исхода в ХБП с последующим переходом к нефросклерозу.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Традиционная концепция диагностики функционального состояния почек ассоциирована с повышением креатинина, снижением СКФ и диуреза, подтверждающими замедление экскреторной функции почек. Прогностическое значение диагноза манифестируется через 24–72 часа после выраженного падения СКФ, определяющееся экзогенным маркером.

Совершенствование диагностических технологий, направленных на детальное представление о развитии патологического процесса у пациентов с МКБ, позволит на ранних этапах профилактически предупредить развитие возможных осложнений у данной категории пациентов.

Список источников

1. Аюбян Г. Н., Аляев Ю. Г., Рапопорт Л. М., Газимиев М. А., Аюбян Г. С. Осложнения перкутанной нефролитотомии: данные литературы и собственные исследования. Вопросы урологии и андрологии. 2017;5(3):28–34. <https://doi.org/10.20953/2307-6631-2017-3-28-34>
2. Буланов Н. М., Серова А. Г., Кузнецова Е. И., Буланова М. Л., Новиков П. И., Козловская Л. В. и др. Молекулы повреждения почечной ткани (KIM-1, MCP-1) и коллаген IV типа в оценке активности ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами гломерулонефрита. Терапевтический архив. 2017;89(6):48–55. <https://doi.org/10.17116/terarkh201789648-55>
3. Евдокимова А. Г., Рыжова Ю. В. Кардио- и нефропротективные эффекты современной антигипертензивной терапии. CardioСоматика. 2017; 8(1):24.
4. Макарова Т. П., Ишбулдина А. В. Роль цитокинов в прогрессировании хронической болезни почек у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021;66(4):25–31. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-4-25-31>
5. Подзолков В. И., Брагина А. Е., Дружинина Н. А. Прогностическая значимость маркеров эндотелиальной дисфункции у больных гипертонической болезнью. Российский кардиологический журнал. 2018;(4):7–13. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-7-13>
6. Жуманазаров С. Б., Жаббаров А. А., Мирзаева Г. П., Эшонов Ш. Н., Бобокулов М. Б. Прогностическое значение клинко-патогенетических особенностей развития хронической болезни почек вследствие гломерулярных заболеваний. Central Asian Journal of Medical and Natural Sciences. 2021; 2(2):175–184.
7. Саенко В. С., Песегов С. В., Вовденко С. В. Современный взгляд на механизмы образования мочевых камней и принципы общей метафилактики мочекаменной болезни. Справочник поликлинического врача. 2018;(1):33–38.
8. Хотько А. И., Хотько Д. Н., Захарова Н. Б., Тарасенко А. И., Попков В. М., Алексеев А. В. Эффективность блокатора кальциевых каналов лерканидипина в качестве нефропротектора при лечении больных уролитиазом с обструктивным синдромом и мониторинг цитокинового профиля крови. Урология. 2019;(5):48–52. <https://doi.org/10.18565/urology.2019.5.48-52>
9. Швецов М. Ю. Хроническая болезнь почек как общемедицинская проблема: современные принципы нефропрофилактики и нефропротективной терапии. Consilium Medicum. 2014;16(7):51–64.
10. Alazouny ZM, Alghonamy NM, Mohamed SR, Abdel Aal SM. Mesenchymal stem cells microvesicles versus granulocytes colony stimulating factor efficacy in ameliorating septic induced acute renal cortical injury in adult male albino rats (Histological and Immunohistochemical Study). Ultrastruct Pathol. 2022 Mar 4;46(2):164–187. <https://doi.org/10.1080/01913123.2022.2039826>
11. Amin AP, Salisbury AC, McCullough PA, Gosch K, Spertus JA, Venkitachalam L, et al. Trends in the incidence of acute kidney injury in patients hospitalized with acute myocardial infarction. Arch Intern Med. 2012 Feb 13;172(3):246–253. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2011.1202>
12. Aranda-Rivera AK, Cruz-Gregorio A, Aparicio-Trejo OE, Ortega-Lozano AJ, Pedraza-Chaverri J. Redox signaling pathways in unilateral ureteral obstruction (UUO)-induced renal fibrosis. Free Radic Biol Med. 2021 Aug 20;172:65–81. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.05.034>

13. Chen TK, Estrella MM, Appel LJ, Coresh J, Luo S, Obeid W, et al. Serum levels of IL-6, IL-8 and IL-10 and risks of end-stage kidney disease and mortality. *Nephrol Dial Transplant*. 2021 Feb 20;36(3):561–563. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa260>
14. Courbebaisse M, Prot-Bertoye C, Bertocchio JP, Baron S, Maruani G, Briand S, et al. Nephrolithiasis of adult: From mechanisms to preventive medical treatment. *Rev Med Interne*. 2017 Jan;38(1):44–52. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2016.05.013>
15. D'Costa M, Savcic-Kos R, Huang J, Rule AD, Murali N. Urological Procedures in Urolithiasis and Their Association with Chronic Kidney Disease. *Clin Med Res*. 2016 Jun;14(2):75–82. <https://doi.org/10.3121/cmr.2016.1261>
16. Endre ZH, Pickering JW, Walker RJ. Clearance and beyond: the complementary roles of GFR measurement and injury biomarkers in acute kidney injury (AKI). *Am J Physiol Renal Physiol*. 2011 Oct;301(4):F697–707. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00448.2010>
17. Matlaga BR, Krambeck AE, Lingeman JE. Surgical Management of Upper Urinary Tract Calculi. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA. *Campbell-Walsh Urology*. Eleventh Edition. Elsevier Inc; 2016;1260–1287.
18. Ozer JS, Dieterle F, Troth S, Perentes E, Cordier A, Verdes P, et al. A panel of urinary biomarkers to monitor reversibility of renal injury and a serum marker with improved potential to assess renal function. *Nat Biotechnol*. 2010 May;28(5):486–494. <https://doi.org/10.1038/nbt.1627>
19. Goldfarb DS. Empiric therapy for kidney stones. *Urolithiasis*. 2019 Feb;47(1):107–113. <https://doi.org/10.1007/s00240-018-1090-6>
20. Haase M, Devarajan P, Haase-Fielitz A, Bellomo R, Cruz DN, Wagener G, et al. The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury: a multicenter pooled analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Apr 26;57(17):1752–1761. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.11.051>
21. Hsu L, Li H, Pucheril D, Hansen M, Littleton R, Peabody J, et al. Use of percutaneous nephrostomy and ureteral stenting in management of ureteral obstruction. *World J Nephrol*. 2016 Mar 6;5(2):172–181. <https://doi.org/10.5527/wjn.v5.i2.172>
22. Jing J, Zhong X, Liu BC, Lyu LL. Research progress of vascular endothelial growth factor-A and its isoforms in kidney disease. *Sheng Li Xue Bao*. 2022 Feb 25;74(1):59–66.
23. Madsen MG. Urinary biomarkers in hydronephrosis. *Dan Med J*. 2013 Feb;60(2):B4582.
24. Merrikhi AR, Keivanfar M, Gheissari A, Mousavinasab F. Urine interleukin-8 as a diagnostic test for vesicoureteral reflux in children. *J Pak Med Assoc*. 2012 Mar;62(3 Suppl 2):S52–54.
25. Pathak S. Upper Urinary Tract Obstruction. *Basic Urological Sciences*. CRC Press. 2021, 131–137 p.
26. Ramsey S, Robertson A, Ablett MJ, Meddings RN, Hollins GW, Little B. Evidence-based drainage of infected hydronephrosis secondary to ureteric calculi. *J Endourol*. 2010 Feb;24(2):185–189. <https://doi.org/10.1089/end.2009.0361>
27. Sayer JA. Progress in Understanding the Genetics of Calcium-Containing Nephrolithiasis. *J Am Soc Nephrol*. 2017 Mar;28(3):748–759. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016050576>
28. Perazella MA, Coca SG. Traditional urinary biomarkers in the assessment of hospital-acquired AKI. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 Jan;7(1):167–174. <https://doi.org/10.2215/CJN.09490911>
29. Simmons EM, Himmelfarb J, Sezer MT, Chertow GM, Mehta RL, Paganini EP, et al. Plasma cytokine levels predict mortality in patients with acute renal failure. *Kidney Int*. 2004 Apr;65(4):1357–1365. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00512.x>
30. Silverstein DM, Travis BR, Thornhill BA, Schurr JS, Kolls JK, Leung JC, et al. Altered expression of immune modulator and structural genes in neonatal unilateral ureteral obstruction. *Kidney Int*. 2003 Jul;64(1):25–35. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00067.x>
31. Wang CJ, Hsu CS, Chen HW, Chang CH, Tsai PC. Percutaneous nephrostomy versus ureteroscopic management of sepsis associated with ureteral stone impaction: a randomized controlled trial. *Urolithiasis*. 2016 Oct;44(5):415–459. <https://doi.org/10.1007/s00240-015-0852-7>
32. Waring WS, Moonie A. Earlier recognition of nephrotoxicity using novel biomarkers of acute kidney injury. *Clin Toxicol (Phila)*. 2011 Oct;49(8):720–728. <https://doi.org/10.3109/15563650.2011.615319>
33. Zhou J, Li R, Liu Q, Zhang J, Huang H, Huang C, et al. Blocking 5-LO pathway alleviates renal fibrosis by inhibiting the epithelial-mesenchymal transition. *Biomed Pharmacother*. 2021 Jun;138:111470. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111470>

References

1. Akopyan GN, Alyaev YuG, Rapoport LM, Gazimiev MA, Akopyan GS. Complications of percutaneous nephrolithotomy: literature data and original research. *Vopr. urol. androl. (Urology and Andrology)*. 2017;5(3):28–34. (In Russ.). <https://doi.org/10.20953/2307-6631-2017-3-28-34>
2. Bulanov NM, Serova AG, Kuznetsova EI, Bulanova ML, Novikov PI, Kozlovskaya LV, et al. Kidney injury molecules (KIM-1, MCP-1) and type IV collagen in the assessment of activity of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis. *Terapevticheskie Arkhiv*. 2017;89(6):48–55. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/terarkh201789648-55>
3. Evdokimova AG, Ryzhova YuV. Cardio- and nephroprotective effects of modern antihypertensive therapy. *CardioSomatics*. 2017; 8(1):24. (In Russ.).
4. Makarova TP, Ishbuldina AV. Cytokines and progressive chronic kidney disease in children. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2021;66(4):25–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-4-25-31>

5. Podzolkov VI, Bragina AE, Bragina NA. Prognostic significance of endothelial dysfunction markers in arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(4):7–13. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-7-13>
6. Zhumanazarov SB, Jabbarov AA, Mirzoeva GP, Eshonov ShN, Bobokulov MB. Prognostic significance of clinical and pathogenetic features of the development of chronic kidney disease due to glomerular diseases. *Central Asian Journal of Medical and Natural Sciences*. 2021; 2(2):175–184. (In Russ.).
7. Saenko VS, Pesegov SV, Vovdenko SV. A modern view on the mechanisms of formation of urinary stones and the principles of general metaphylaxis of urolithiasis. *Reference Book of the Polyclinic Doctor*. 2018;(1):33–38. (In Russ.).
8. Khotko AI, Khotko DN, Zakharova NB, Tarasenko AI, Popkov VM, Alekseev AV. Nephroprotective effect of calcium channel blocker lercanidipine in treatment of patients with urolithiasis and urinary tract obstruction and monitoring of the serum cytokine profile. *Urology*. 2019;(5):48–52. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/urology.2019.5.48-52>
9. Shvetsov MYu. Chronic kidney disease as a general medical problem: modern principles of nephroprophylaxis and nephroprotective therapy. *Consilium Medicum*. 2014;16(7):51–64. (In Russ.).
10. Alazouny ZM, Alghonamy NM, Mohamed SR, Abdel Aal SM. Mesenchymal stem cells microvesicles versus granulocytes colony stimulating factor efficacy in ameliorating septic induced acute renal cortical injury in adult male albino rats (Histological and Immunohistochemical Study). *Ultrastruct Pathol*. 2022 Mar 4;46(2):164–187. <https://doi.org/10.1080/01913123.2022.2039826>
11. Amin AP, Salisbury AC, McCullough PA, Gosch K, Spertus JA, Venkitachalam L, et al. Trends in the incidence of acute kidney injury in patients hospitalized with acute myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2012 Feb 13;172(3):246–253. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2011.1202>
12. Aranda-Rivera AK, Cruz-Gregorio A, Aparicio-Trejo OE, Ortega-Lozano AJ, Pedraza-Chaverri J. Redox signaling pathways in unilateral ureteral obstruction (UUO)-induced renal fibrosis. *Free Radic Biol Med*. 2021 Aug 20;172:65–81. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.05.034>
13. Chen TK, Estrella MM, Appel LJ, Coresh J, Luo S, Obeid W, et al. Serum levels of IL-6, IL-8 and IL-10 and risks of end-stage kidney disease and mortality. *Nephrol Dial Transplant*. 2021 Feb 20;36(3):561–563. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa260>
14. Courbebaisse M, Prot-Bertoye C, Bertocchio JP, Baron S, Maruani G, Briand S, et al. Nephrolithiasis of adult: From mechanisms to preventive medical treatment. *Rev Med Interne*. 2017 Jan;38(1):44–52. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2016.05.013>
15. D'Costa M, Savcic-Kos R, Huang J, Rule AD, Murali N. Urological Procedures in Urolithiasis and Their Association with Chronic Kidney Disease. *Clin Med Res*. 2016 Jun;14(2):75–82. <https://doi.org/10.3121/cmr.2016.1261>
16. Endre ZH, Pickering JW, Walker RJ. Clearance and beyond: the complementary roles of GFR measurement and injury biomarkers in acute kidney injury (AKI). *Am J Physiol Renal Physiol*. 2011 Oct;301(4):F697–707. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00448.2010>
17. Matlaga BR, Krambeck AE, Lingeman JE. Surgical Management of Upper Urinary Tract Calculi. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA. *Campbell-Walsh Urology*. Eleventh Edition. Elsevier Inc; 2016;1260–1287.
18. Ozer JS, Dieterle F, Troth S, Perentes E, Cordier A, Verdes P, et al. A panel of urinary biomarkers to monitor reversibility of renal injury and a serum marker with improved potential to assess renal function. *Nat Biotechnol*. 2010 May;28(5):486–494. <https://doi.org/10.1038/nbt.1627>
19. Goldfarb DS. Empiric therapy for kidney stones. *Urolithiasis*. 2019 Feb;47(1):107–113. <https://doi.org/10.1007/s00240-018-1090-6>
20. Haase M, Devarajan P, Haase-Fielitz A, Bellomo R, Cruz DN, Wagener G, et al. The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury: a multicenter pooled analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Apr 26;57(17):1752–1761. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.11.051>
21. Hsu L, Li H, Pucheril D, Hansen M, Littleton R, Peabody J, et al. Use of percutaneous nephrostomy and ureteral stenting in management of ureteral obstruction. *World J Nephrol*. 2016 Mar 6;5(2):172–181. <https://doi.org/10.5527/wjn.v5.i2.172>
22. Jing J, Zhong X, Liu BC, Lyu LL. Research progress of vascular endothelial growth factor-A and its isoforms in kidney disease. *Sheng Li Xue Bao*. 2022 Feb 25;74(1):59–66.
23. Madsen MG. Urinary biomarkers in hydronephrosis. *Dan Med J*. 2013 Feb;60(2):B4582.
24. Merrikhi AR, Keivanfar M, Gheissari A, Mousavinasab F. Urine interleukin-8 as a diagnostic test for vesicoureteral reflux in children. *J Pak Med Assoc*. 2012 Mar;62(3 Suppl 2):S52–54.
25. Pathak S. Upper Urinary Tract Obstruction. *Basic Urological Sciences*. CRC Press. 2021, 131–137 p.
26. Ramsey S, Robertson A, Ablett MJ, Meddings RN, Hollins GW, Little B. Evidence-based drainage of infected hydronephrosis secondary to ureteric calculi. *J Endourol*. 2010 Feb;24(2):185–189. <https://doi.org/10.1089/end.2009.0361>
27. Sayer JA. Progress in Understanding the Genetics of Calcium-Containing Nephrolithiasis. *J Am Soc Nephrol*. 2017 Mar;28(3):748–759. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016050576>
28. Perazella MA, Coca SG. Traditional urinary biomarkers in the assessment of hospital-acquired AKI. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 Jan;7(1):167–174. <https://doi.org/10.2215/CJN.09490911>
29. Simmons EM, Himmelfarb J, Sezer MT, Chertow GM, Mehta RL, Paganini EP, et al. Plasma cytokine levels predict mortality in patients with acute renal failure. *Kidney Int*. 2004 Apr;65(4):1357–1365. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00512.x>

30. Silverstein DM, Travis BR, Thornhill BA, Schurr JS, Kolls JK, Leung JC, et al. Altered expression of immune modulator and structural genes in neonatal unilateral ureteral obstruction. *Kidney Int.* 2003 Jul;64(1):25–35. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00067.x>
31. Wang CJ, Hsu CS, Chen HW, Chang CH, Tsai PC. Percutaneous nephrostomy versus ureteroscopic management of sepsis associated with ureteral stone impaction: a randomized controlled trial. *Urolithiasis.* 2016 Oct;44(5):415–459. <https://doi.org/10.1007/s00240-015-0852-7>
32. Waring WS, Moonie A. Earlier recognition of nephrotoxicity using novel biomarkers of acute kidney injury. *Clin Toxicol (Phila).* 2011 Oct;49(8):720–728. <https://doi.org/10.3109/15563650.2011.615319>
33. Zhou J, Li R, Liu Q, Zhang J, Huang H, Huang C, et al. Blocking 5-LO pathway alleviates renal fibrosis by inhibiting the epithelial-mesenchymal transition. *Biomed Pharmacother.* 2021 Jun;138:111470. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111470>

Информация об авторах:

Хотько Дмитрий Николаевич – к.м.н., заведующий отделением урологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов, Российская Федерация. SPIN: 3052-1733, AuthorID: 661608

Хотько Анастасия Игоревна – к.м.н., ассистент кафедры урологии, научный сотрудник ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4569-9906>, SPIN: 5095-5145, AuthorID: 1052224, Scopus Author ID: 57212249222

Тарасенко Артём Игоревич ✉ – к.м.н., заместитель директора по инновационному развитию Института урологии и репродуктивного здоровья ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3258-8174>, SPIN: 7456-4963, AuthorID: 715646, Scopus Author ID: 57199647114

Ефимова Алена Олеговна – к.м.н., врач-дерматовенеролог, ГКУ «Центральный клинический госпиталь ФТС России», г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0548-8231>, SPIN: 6877-0056, AuthorID: 1039569

Information about authors:

Dmitriy N. Khotko – Cand. Sci. (Med.), head of the department of urology Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation. SPIN: 3052-1733, AuthorID: 661608

Anastasiya I. Khotko – Cand. Sci. (Med.), assistant of the department of urology, researcher Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4569-9906>, SPIN: 5095-5145, AuthorID: 1052224, Scopus Author ID: 57212249222

Artem I. Tarasenko ✉ – Cand. Sci. (Med.), deputy director for Innovative development of the Institute of Urology and Reproductive Health I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3258-8174>, SPIN: 7456-4963, AuthorID: 715646, Scopus Author ID: 57199647114

Alena O. Efimova – Cand. Sci. (Med.), dermatovenerologist Central Clinical Hospital of the Federal Customs Service of Russia, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0548-8231>, SPIN: 6877-0056, AuthorID: 1039569

Вклад авторов:

Хотько Д. Н., Хотько А. И., Тарасенко А. И., Ефимова А. О. – концепция и дизайн исследования, написание статьи;

Тарасенко А. И., Хотько Д. Н. – утверждение рукописи для публикации.

Authors contribution:

Khotko D. N., Khotko A. I., Tarasenko A. I., Efimova A. O. – study design and concept, writing the article;

Tarasenko A. I., Khotko D. N. – approval of the manuscript for publication.