

© А.В. Мухтарова, М.М. Батюшин, Е.С. Синельник, Н.В. Антипова, 2021
УДК 616.611-002-036.12-002.17-02 : 616.155.3-008.11

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-5-92-98

А.В. Мухтарова¹, М.М. Батюшин^{1,2}, Е.С. Синельник³, Н.В. Антипова⁴

РОЛЬ MCP-1 В РАЗВИТИИ ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ФИБРОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМИ ХРОНИЧЕСКИМИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТАМИ

¹ Кафедра внутренних болезней №2, Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону, Россия; ²нефрологическое отделение, Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону, Россия; ³патологоанатомическое отделение, Областная клиническая больница №2, г. Ростов-на-Дону, Россия; ⁴нефрологическое отделение Областная клиническая больница №2, г. Ростов-на-Дону, Россия

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. На сегодняшний день изучение факторов, участвующих в клубочково-канальцевых патологических связях, приводящих к повреждению тубулоинтерстициальной ткани, является одним из актуальных направлений нефрологии. **ЦЕЛЬ:** изучение влияния MCP-1 в развитии тубулоинтерстициального фиброза как фактора необратимого прогрессирования хронической почечной недостаточности. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследовании приняли участие 75 пациентов с первичными хроническими гломерулонефритами. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Средний возраст больных составил 36,7±12,3 года, из них лиц мужского пола – 52, женщин – 23. Средний стаж нефрологического заболевания – 3,0 [1,0;5,0] года. В общей популяции умеренная степень экспрессии MCP-1, оцениваемая в 2 балла, составила 35 %, выраженная экспрессия выявлена у 25 % респондентов. В мезангии клубочков и макрофагах выраженная степень экспрессии MCP-1 составила 20 и 16 % соответственно, что характеризует MCP-1 как маркер, продуцируемый резидентными клетками. При изучении взаимосвязи MCP-1 в крови с клиническими показателями выявлена корреляция со значениями общего белка ($R_s=-0,43$; $p<0,05$), эритроцитурией ($R_s=-0,28$; $p<0,05$), а также с уровнем альбумина ($R_s=-0,5$; $p<0,05$), что свидетельствует о роли MCP-1 в развитии именно нефритических форм гломерулонефритов. В зависимости от выраженности экспрессии MCP-1 в биоптатах встречаемость очагового тубулоинтерстициального фиброза (ТИФ) при экспрессии MCP-1, оцениваемой в 1 балл, составила 13,3 %, 2 балла – 14,3 %, 3 балла – 44,0 %. Выявленная достоверная корреляционная связь сывороточного уровня MCP-1 с выраженностью ТИФ подтверждает MCP-1-опосредованный механизм прогрессирования ХБП. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Продемонстрирована взаимосвязь сывороточной и тканевой форм MCP-1 с прогрессированием ТИФ при хроническом гломерулонефрите. MCP-1-индуцированная мезангиальная клетка играет решающую роль в развитии повреждения канальцев почек, а также его повышенная экспрессия связана с прогрессирующим тубулоинтерстициальным фиброзом и снижением почечной функции.

Ключевые слова: тубулоинтерстициальный фиброз, моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, первичные гломерулонефриты, хроническая болезнь почек

A.V. Mukhtarova¹, M.M. Batyushin^{1,2}, E.S. Sinelnik³, N.V. Antipova⁴

ROLE OF MCP-1 IN THE DEVELOPMENT OF TUBULOINTERSTITIAL FIBROSIS IN PATIENTS WITH PRIMARY CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS

¹ Department of Internal Medicine №2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; ²Nephrology Unit, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; ³Pathological Unit, Regional Clinical Hospital №2, Rostov-on-Don, Russia; ⁴Nephrology Unit, Regional Clinical Hospital №2, Rostov-on-Don, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND. To date, the study of the factors involved in the glomerular-tubular pathological connections leading to damage to the tubulointerstitial tissue is one of the topical areas of nephrology. **THE AIM:** to study the effect of MCP-1 in the development of tubulointerstitial fibrosis as a factor in the irreversible progression of chronic renal failure. **PATIENTS AND METHODS.** Prospective observation and retrospective analysis of case histories were carried out, which included a total of 75 patients with primary chronic glomerulonephritis. **RESULTS.** The average age of the patients was 36.7 ± 12.3 years, of which 52 were males, 23 were women. The average length of service in a nephrological disease was 3.0 [1.0; 5.0] years. The calculated GFR values are 87.3 ± 31.2 ml / min / 1.73 m². In the general population, the moderate degree of MCP-1 expression, estimated at 2 points, was 35 %, pronounced expression was found in 25 % of the respondents. In the mesangium of the glomeruli and

Контактная информация:

*Мухтарова А.В. 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский д.29, Ростовский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней №2. Тел.:8(908)510-81-51, E-mail:ayka.mukhtarova@gmail.com. ORCID:0000-0001-6367-6727

Corresponding author:

*Mukhtarova A.V. 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakhichevsky av., 29, Rostov State Medical University, Department of Internal Medicine №2. Tel.: 8 (908)510-81-51, E-mail: ayka.mukhtarova@gmail.com. ORCID: 0000-0001-6367-6727

in macrophages, the expressed degree of MCP-1 expression was 20 % and 16 %, respectively, which characterizes MCP-1 as a marker produced by resident cells. When studying the relationship of MCP-1 in blood with clinical parameters, a correlation was found with the values of total protein ($R_s = -0.43$; $p < 0.05$), with erythrocyturia ($R_s = -0.28$; $p < 0.05$), as well as with an albumin level ($R_s = -0.5$; $p < 0.05$), which indicates the role of MCP-1 in the development of nephritic forms of glomerulonephritis. Depending on the severity of MCP-1 expression in biopsy specimens, the incidence of focal tubulointerstitial fibrosis with MCP-1 expression estimated at 1 point was 13.3 %, 2 points – 14.3 %, 3 points – 44.0 %. The revealed significant correlation between the serum level of MCP-1 and the severity of tubulointerstitial fibrosis confirms the MCP-1-mediated mechanism of progression of CKD. **CONCLUSION.** The relationship of serum and tissue forms of MCP-1 with the progression of tubulointerstitial fibrosis in chronic glomerulonephritis has been demonstrated. MCP-1-induced mesangial cell plays a critical role in the development of renal tubular damage, and its increased expression is associated with progressive tubulointerstitial fibrosis and decreased renal function.

Keywords: tubulointerstitial fibrosis, monocytic chemoattractant protein-1, primary glomerulonephritis, chronic kidney disease

Для цитирования: Мухтарова А.В., Батюшин М.М., Синельник Е.С., Антипова Н.В. Роль MCP-1 в развитии тубулоинтерстициального фиброза у пациентов с первичными хроническими гломерулонефритами. Нефрология 2021;25(5): 92-98. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-5-92-98

For citation: Mukhtarova A.V., Batyushin M.M., Sinelnik E.S., Antipova N.V. Role of MCP-1 in the development of tubulointerstitial fibrosis in patients with primary chronic glomerulonephritis. Nephrology (Saint-Petersburg) 2021;25(5):92-98. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2021-25-5-92-98

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая болезнь почек (ХБП) является серьезной медицинской и социально-экономической проблемой, которая приводит к увеличению смертности и снижению качества жизни больных [1]. Более 80 % пациентов с ХБП имеют ряд других хронических заболеваний, что требует мультидисциплинарного подхода в лечении данной группы населения [2]. В структуре причин развития терминальной почечной недостаточности, требующей проведения заместительной почечной терапии, хронический гломерулонефрит занимает одно из лидирующих мест [3, 4]. На сегодняшний день изучение факторов, влияющих на клубочково-канальцевые связи и способствующих повреждению тубулоинтерстициальной ткани, является одним из актуальных направлений нефрологии. Тубулоинтерстиций, представленный канальцами, экстрацеллюлярным матриксом, сосудистой сетью, занимает около 80 % объема почечной ткани. Вовлечение в патологический процесс тубулоинтерстициальной ткани при воздействии любых повреждающих факторов (эндогенных/экзогенных) запускает механизмы развития фиброза с последующей необратимой потерей экскреторной функции почек. К одним из таких маркеров относится моноцитарный хемоаттрактантный протеин (MCP-1) – представитель группы хемотаксических воспалительных гепарин-связывающих белков, который под действием провоспалительных факторов способствует экстравазации лейкоцитов из кровообращения в очаг воспаления, образуя вдоль внеклеточных структур хемокин-градиент [5]. В почках MCP-1 синтезируется моноцитами, резидентными почеч-

ными клетками и канальцами [6]. Показано, что мезангиальные клетки и клетки тубулярного эпителия продуцируют MCP-1 в ответ на стимуляцию интерлейкином-1, фактором некроза опухоли- α , интерфероном- γ . [7]

Цель исследования: изучение роли MCP-1 в развитии тубулоинтерстициального фиброза как фактора необратимого прогрессирования дисфункции почек.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведены проспективное наблюдение и ретроспективный анализ историй болезни, суммарно включавшие 75 пациентов с первичными хроническими гломерулонефритами в стадии обострения в возрасте от 18 до 80 лет. Пациентов с ХБП 3Б–5 стадий, обострением инфекции мочевых путей, мочекаменной болезнью, беременностью, гепатитами В или С, ВИЧ-инфекцией, подтвержденными психическими нарушениями, имеющих наркотическую зависимость любого генеза и другие сопутствующие заболевания почек, в исследование не включали.

С целью изучения клинико-лабораторных данных пациентов учитывались наличие и степень артериальной гипертензии (АГ), отеки и их выраженность, оцениваемая максимально в трех баллах, сывороточные уровни креатинина и мочевины, результаты общего анализа крови, мочи и величина суточной протеинурии. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) определяли расчетным методом по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, 2011). Ранжирование (ХБП) проводили согласно классификации Kidney Disease: Improving Global

Outcomes, 2002 г. Обследуемым проводилась пункционная биопсия почек с оценкой морфологических данных, включая признаки поражения подоцитов, наличия склероза гломерулярного и перигломерулярного участков. Для оценки ремоделирования почечной ткани изучали экспрессию МСР-1. Проводили иммуногистохимическое исследование биоптатов с помощью обработки срезов маркированными специфическими антителами. Также у всех участников исследовали уровень МСР-1 в крови. Ранги гломерулосклероза определяли полуколичественным методом согласно распространённости в биоптате: 0 – нет, 1 – до 25 %, 2 – от 26–50 %, 3 – от 51–75 %, 4 – свыше 75 %. Признаки тубулоинтерстициального фиброза (ТИФ) определяли по следующим критериям: 0 – нет; 1 – слабый (утолщение и гиалиноз базальных мембран канальцев на большем увеличении); 2 – умеренный (канальцы разделены фиброзными прослойками, видимыми на малом увеличении); 3 – выраженный (выраженная атрофия канальцев, фиброз/гиалиноз). С целью проведения морфометрии биоптатов использовали цифровой микроскоп «Leica DMD108» («Leica Microsystems»).

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов с помощью программ «Microsoft Office Excel 2016» («Microsoft Corp.», США) и «Statistica v.10.0» («StatSoft Inc.», США). При нормальном распределении признака центральные тенденции оценивали по величине средних значений и среднеквадратического отклонения ($M \pm \sigma$), асимметричное распределение – по медиане и квартилям. Статистическая значимость количественных переменных определялась с помощью теста Манна–Уитни, бинарные переменные – по χ^2 -критерию. С помощью непараметрического коэффициента корреляции Спирмена проводили оценку силы взаимосвязи между двумя переменными. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст больных составил $36,7 \pm 12,3$ года. Среди обследуемых преобладали лица мужского пола – 52, женщин – 23. Средний стаж нефрологического заболевания – 3,0 [1,0;5,0] года. Уровень креатинина крови среди обследуемых – $87,0 [69,0; 121,0]$ мкмоль/л, мочевины – $5,9 [4,6;7,9]$ ммоль/л. Расчетные значения СКФ составили $87,3 \pm 31,2$ мл/мин/1,73 м². Суточная протеинурия составила 2,6 [0,4;7,13] г/л. Нефро-

литический синдром выявлен в 40 случаях, нефритический – у 35 больных. Отеки нижних конечностей наблюдались у 52 пациентов, проявления асцита – у 9. Среднее содержание МСР-1 в сыворотке крови составило $49,0 \pm 8,87$ пг/мл.

ХБП С1 отмечалась в 41 случае (54,7%), ХБП С2 – в 22 случаях (29,3%), ХБП С3 – в 12 (16%). Артериальная гипертензия наблюдалась у 49 пациентов (65,3%). АГ I степени отмечалась у 20 пациентов (40,8%), II степени – у 24 пациентов (48,9%), III степени – у 5 пациентов (10,3%). По стадиям распределение АГ было следующим: 1 стадия – у 11 пациентов (22,4%), 2 стадия – у 26 пациентов (53,1%), 3 стадия – у 12 пациентов (24,5%). Сердечно-сосудистый риск при АГ был 2 степени у 25 пациентов (51,0%), 3 степени – 13 пациентов (26,5%) и 4 степени – 11 (22,4%). Хроническая сердечная недостаточность наблюдалась у 3 пациентов (4,0%).

Наиболее распространенная форма гломерулонефрита среди обследуемых представлена IgA-нефропатией в 42 случаях (56,0%). В 18,7% случаев наблюдался фокально-сегментарный гломерулосклероз, в 5,3% случаев – болезнь минимальных изменений, в 2,7% случаев – IgM-нефропатия. Мембранозная нефропатия наблюдалась у 17,3% пациентов (II стадия – 6 больных и III стадия – 6 больных).

При проведении статистического анализа морфологических данных биоптатов выявлено, что у 60% пациентов наблюдалось расширение мезангиального матрикса, в 45,3% – увеличение размеров клубочков, у 73,3% обследуемых – мезангиальная гиперклеточность. Распространённость ТИФ по рангам составила: ТИФ 1-го ранга – 58,7%, ТИФ 2-го ранга – 12,0%, ТИФ 3-го ранга – 5,3%.

С целью изучения данных иммуногистохимического анализа применения МСР-1 степень экспрессии данного маркера оценивали по балльной системе, от 0 баллов – отсутствие окрашивания, 1 балл – минимальная, 2 балла – умеренная, 3 балла – выраженная экспрессия в ткани.

В общей группе умеренная степень экспрессии (рис. 1) МСР-1, оцениваемая в 2 балла, составила 35%, выраженная экспрессия выявлена у 25% респондентов. В мезангии клубочков и макрофагах выраженная степень экспрессии МСР-1 составила 20 и 16% соответственно, что характеризует МСР-1 как маркер, продуцируемый резидентными клетками. Наибольшая экспрессия МСР-1 выявлена в проксимальных почечных канальцах. В этой зоне отмечается максимальная

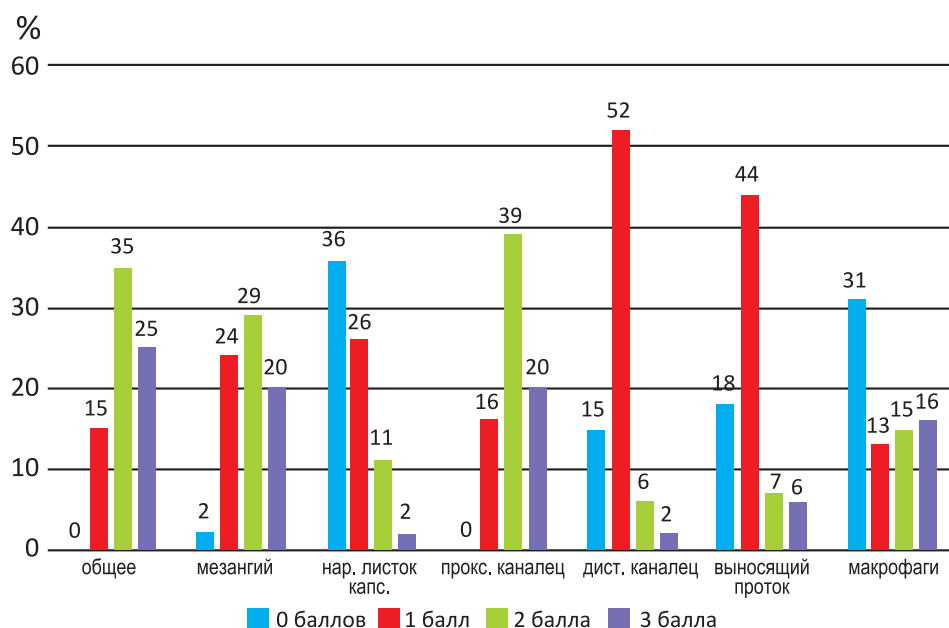


Рисунок 1. Экспрессия MCP-1 в почках, оцениваемая в баллах.
Figure 1. Expression of MCP-1 in the kidney, scored.

реабсорбция альбумина и других фракций белка, которые стимулируют тубулярные клетки на выработку MCP-1.

При оценке клинико-морфологических данных выявлена статистически значимая корреляция, согласно которой степень экспрессии MCP-1 в биоптатах выше у больных с эритроцитурией ($R_s = -0,35$; $p < 0,05$) при нормальном содержании в крови общего белка ($R_s = -0,29$; $p < 0,05$) и альбумина ($R_s = -0,33$; $p < 0,05$). Так, при экспрессии MCP-1, оцениваемой в 1 балл, встречаемость эритроцитурии составила 60,0%, в 2 балла – 82,9%, в 3 балла – 96,0% ($\chi^2 = 10,2$; $p < 0,037$). При изуче-

нии взаимосвязи MCP-1 в крови с клиническими показателями выявлена аналогичная корреляция со значениями общего белка ($R_s = -0,43$; $p < 0,05$), с эритроцитурией ($R_s = -0,28$; $p < 0,05$), а также с уровнем альбумина ($R_s = -0,5$; $p < 0,05$). Полученные данные в определенной степени свидетельствуют о роли MCP-1 в развитии именно нефритических форм гломерулонефритов.

Рассматривая морфологический вариант гломерулонефритов, можно предположить участие MCP-1 в развитии IgA-нефропатии [8]. Отложение депозитов IgA в мезангии индуцирует синтез ряда цитокинов и хемокинов, в том числе MCP-1,

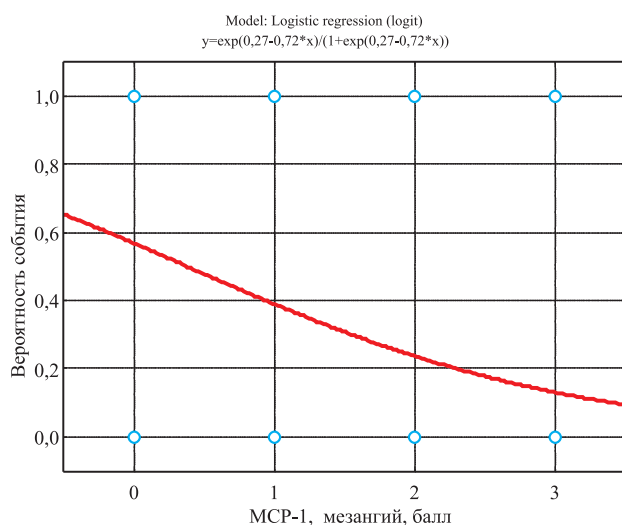


Рисунок 2. Влияние экспрессии MCP-1 в мезангии на вероятность наступления полной ремиссии.
Figure 2. Influence of MCP-1 expression in the mesangium on the probability of complete remission.

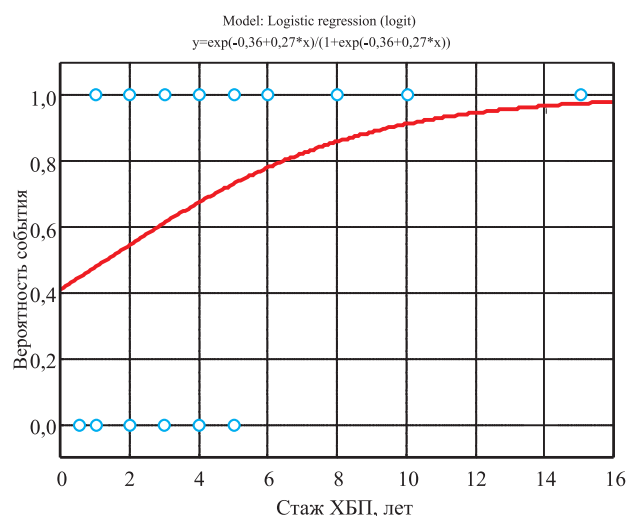


Рисунок 3. Высокая степень экспрессии MCP-1 в зависимости от продолжительности течения ХБП.
Figure 3. High degree of MCP-1 expression depending on the duration of the course of CKD.

Таблица / Table

**Корреляции МСР-1 в крови (пг/мл) с морфологическими данными
(только статистически значимыми, $p < 0,05$)**

Correlations of MCP-1 in blood (pg / ml) with morphological data (only statistically significant, $p < 0,05$)

Параметр	Rs	Параметр	Rs
Интерпозиция мезангиума	0,31	Гипертрофический тип ремоделирования междольковых артерий	0,36
Депозиты IgA	0,52	Интенсивность депозитов IgA	0,29
Депозиты IgA в мезангии	0,56	Депозиты IgA в капиллярных петлях	0,49
Депозиты фибриногена	0,54	Выраженность ТИФ, %	0,29
Депозиты фибриногена в интерстиции	0,46	МСР-1 в выносящих протоках	0,28

Примечание. Rs – коэффициент корреляции Спирмена.

что, согласно мезангиально-тубулярному перекрестному механизму, опосредует тубулоинтерстициальное повреждение с последующим развитием фиброза [9]. Также депозиты IgA приводят к нарушению микроциркуляции в клубочке, развитию гипоксии и выбросу дополнительных провоспалительных факторов. При анализе встречаемости признаков в зависимости от выраженности экспрессии МСР-1 в почечной ткани выявлена следующая корреляция: при слабой экспрессии МСР-1 встречаемость депозитов IgA в мезангии составила 26,7%, при умеренной – 60,0%, при выраженной – 80%. Выявленные корреляции МСР-1 в крови и почечной ткани с отложениями депозитов IgA в мезангии и капиллярных петлях (таблица) свидетельствуют о роли МСР-1 в прогрессировании IgA-нефропатии в обследуемой группе.

Выявленная связь МСР-1 с интерпозицией мезангиума подчеркивает роль МСР-1 в развитии воспалительных и пролиферативных процессов в почечной ткани [10].

При проведении корреляционного анализа полученных данных выявлена достоверная взаимосвязь уровня МСР-1 в крови с экспрессией МСР-1 в выносящих протоках канальцев, что демонстрирует одновременное участие циркулирующей формы МСР-1, активирующей пул моноцитов из кровеносного русла, с тканевой – тубулярной с образованием хемокин-градиента в очаге воспаления. В исследовании Y.J. Ahn и соавт. (2019), продемонстрировано влияние МСР-1 на дифференцировку моноцитов в макрофаги. Созданный на примере мышей хемокин-градиент способствовал экстравазации моноцитов из кровеносного русла в участок с введенным препаратом, что позволяет предположить, что циркулирующая форма является иницирующей [11].

Интерстициальные отложения фибриногена характерны для поражения сосудистого компартмента, в частности, эндотелия перитубулярных

капилляров в развитии МСР-1 опосредованного воспаления с возможным участием факторов, способствующих увеличению проницаемости сосудистой стенки и транспорта коагуляционных компонентов крови в межклеточное пространство. На основании выявленной корреляционной связи МСР-1 в крови с гипертрофическим типом ремоделирования междольковых артерий, можно отметить влияние повреждающих факторов, в том числе МСР-1, на баланс вазоактивных веществ в сосудистой стенке, нарушение которого приводит к снижению перфузии органа [12].

В зависимости от выраженности экспрессии МСР-1 в биоптатах встречаемость очагового ТИФ при экспрессии МСР-1, оцениваемая в 1 балл, составила 13,3%, в 2 балла – 14,3%, в 3 балла – 44,0%. Выявленная достоверная корреляционная связь сывороточного уровня МСР-1 с выраженностью ТИФ (см. таблицу) подтверждает МСР-1-опосредованный механизм прогрессирования ХБП.

В ходе проведения логистического регрессионного анализа выяснилось, что выраженная экспрессия МСР-1 в мезангии сопровождалась снижением вероятности достижения полной ремиссии среди обследуемых (рис. 2). Так, при отсутствии экспрессии МСР-1 в почках вероятность достижения ремиссии составляет 56%, однако, при выраженной экспрессии – всего 17%. Также на рис. 3 продемонстрирована закономерность, согласно которой с увеличением продолжительности течения ХБП возрастает вероятность высокой экспрессии МСР-1 (3 балла) ($\chi^2 = 4,11$; $p < 0,043$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования продемонстрирована взаимосвязь сывороточной и тканевой форм МСР-1 с выраженностью ТИФ у пациентов с первичными хроническими гломерулонефритами. Различные провоспалительные факторы стимулируют синтез МСР-1, что приводит к активации клеток-мишеней и последующей выработке данными

клетками молекул MCP-1. В свою очередь, MCP-1 способствует привлечению других патологических факторов в очаг с формированием «порочно-го» круга. Воздействие MCP-1 на мезангиальные клетки обеспечивает приток таких воспалительных молекул, как ICAM-1 (молекула межклеточной адгезии 1-го типа) и фибронектин, в тубулярных клетках стимулируются секреция ИЛ-6 и синтез ICAM-1, которые усугубляют воспалительный процесс [13]. MCP-1 также способствует привлечению в очаг трансформирующего фактора роста- β (TGF- β), тем самым ускоряя развитие интерстициального фиброза за счет увеличения экстрацеллюлярного матрикса, клеточной инфильтрации и канальцевого апоптоза [14]. MCP-1-индуцированная мезангиальная клетка играет решающую роль в развитии повреждения канальцев почек, а также его повышенная экспрессия связана с прогрессирующим тубулоинтерстициальным фиброзом и снижением почечной функции. Таким образом, MCP-1 может рассматриваться как дополнительный фактор оценки течения ХБП. Однако необходимо дальнейшее изучение факторов-участников иммуновоспалительных процессов, межмолекулярных взаимодействий в крови и почечной ткани с целью прогнозирования и предупреждения прогрессирования ХБП [15].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Шилов ЕМ, Котенко ОН, Шилова ММ и др. Состояние нефрологической службы: заместительная почечная терапия в Российской Федерации в период с 2015 по 2019 г. *Клиническая Нефрология* 2020; 1: 6–14. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/nephrology.2020.1.6-14>
2. Shilov EM, Kotenko ON, Shilova MM and others. The state of the nephrological service: renal replacement therapy in the Russian Federation in the period from 2015 to 2019. *Clinical Nephrology* 2020; 1: 6–14 (In Russ.)
3. Milchakov KS, Shilov EM, Shvetzov MYu et al. Management of chronic kidney disease in the Russian Federation: A critical review of prevalence and preventive programmes. *International Journal of Healthcare Management* 2019; 12(4):322–326. doi: 10.1080/20479700.2018.1453970
4. Kramer A, Pippias M, Noordzij M et al. The European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Registry Annual Report 2015: a summary. *Clin Kidney J* 2018; 11(1):108–122. doi: 10.1093/ckj/sfx149
5. Хроническая болезнь почек (ХБП). Клинические рекомендации. N18.1/N18.2/N18.3/N18.4/N18.5/N18.9. М. 2021:233; https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/469_2
6. Chronic Kidney Disease (CKD). Clinical guideline. N18.1/N18.2/N18.3/N18.4/N18.5/N18.9. М., 2021:233 https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/469_2
7. Proudfoot AE. Chemokines and Glycosaminoglycans. *Front Immunol* 2015; 26(6):246. doi: 10.3389/fimmu.2015.00246
8. Москалев АВ, Рудой АС, Апчел ВЯ. Хемокины, их рецепторы и особенности развития иммунного ответа. *Вестник Военно-медицинской академии* 2017; 2(58): 182–187
9. Moskalev AV, Rudoy AS, Apchel VYa. Chemokines, their receptors and features of the development of the immune response. *Bulletin of the Military Medical Academy* 2017; 2 (58): 182–187. (In Russ.)
10. Батюшин ММ, Гадаборшева ХЗ. Моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1: роль в развитии тубулоинтерстициального фиброза при нефропатиях. *Медицинский вестник Северного Кавказа* 2017; 2:234–239. doi: <https://doi.org/10.14300/mnnc/2017/12067>
11. Batyushin MM, Gadaborsheva HZ. Monocytic chemoattractant protein-1: a role in the development of tubulointerstitial fibrosis in nephropathies. *Medical Bulletin of the North Caucasus* 2017; 2: 234–239. (In Russ.)
12. Gao J, Liu X, Wei L et al. Genetic variants of MCP-1 and CCR2 genes and IgA nephropathy risk. *Oncotarget* 2016; 7(47):77950–77957. doi: 10.18632/oncotarget.12847
13. Zhang J, Zhou R, Mi Y et al. Role of Human Mesangial-Tubular Crosstalk in Secretory IgA-Induced IgA Nephropathy. *Kidney Blood Press Res* 2021; 16:1–12. doi: 10.1159/000514183.
14. Батюшин ММ, Гадаборшева ХЗ, Сарвилина ИВ и др. Взаимосвязь MCP-1 и тубулоинтерстициального фиброза при хроническом гломерулонефрите. *Нефрология* 2017; 21(5): 22–27. doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-5-22-27
15. Batyushin MM, Gadaborsheva KhZ, Sarvilina IV et al. Relationship between MCP-1 and tubulointerstitial fibrosis in chronic glomerulonephritis. *Nephrology* 2017; 21 (5): 22–27. (In Russ.)
16. Ahn YJ, Wang L, Asmis R. Quantification of Monocyte Chemotactic Activity In Vivo and Characterization of Blood Monocyte Derived Macrophages. *J Vis Exp* 2019; 12:150. <http://dx.doi.org/10.3791/59706>
17. Левицкая ЕС, Батюшин ММ, Пасечник ДГ и др. Прогнозирование ремоделирования ткани почек с учетом структурных изменений почечных артерий малого диаметра. *Нефрология* 2016; 5:55–61
18. Levitskaya ES, Batyushin MM, Pasechnik DG et al. Prediction of renal tissue remodeling taking into account structural changes in renal arteries of small diameter. *Nephrology* 2016; 5: 55–61. (In Russ.)
19. Haller H, Bertram A, Nadrowitz F et al. Monocyte chemoattractant protein-1 and the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2016; 25(1):42–49. doi: 10.1097/MNH.0000000000000186
20. Worawichawong S, Worawichawong P, Radinahamed A et al. Urine Epidermal Growth Factor, Monocyte Chemoattractant Protein-1 or Their Ratio as Biomarkers for Interstitial Fibrosis and Tubular Atrophy in Primary Glomerulonephritis. *Kidney Blood Press Res* 2016; 41:997–1007. <http://dx.doi.org/10.1159/000452595>
21. Батюшин ММ, Броновицкая НА, Гасанов МЗ и др. Протеомный спектр мочи при нефропатиях различного генеза. *Клиническая Нефрология* 2014; 1:50–54
22. Batyushin MM, Bronovitskaya NA, Gasanov MZ et al. Proteomic spectrum of urine in nephropathies of various origins. *Clinical Nephrology* 2014; 1: 50–54 (In Russ.)

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The author declare no conflict of interest.**

Сведения об авторах:

Мухтарова Айтжан Валик кызы
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский д. 29, Ростовский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней №2. Тел.: 8(908)510-81-51, E-mail: ayka.mukhtarova@gmail.com. ORCID: 0000-0001-6367-6727

Проф. Батюшин Михаил Михайлович, д-р мед. наук
344111, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29, Ростовский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней №2. Нефрологическое отделение Ростовского государственного медицинского университета. Тел.: 8 (918) 501-88-01, E-mail: batjushin-m@rambler.ru ORCID: 0000-0002-5329-7050

Синельник Елена Александровна

344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 1-й Конной Армии, д. 3. Государственное бюджетное учреждение «Областная клиническая больница №2», патологоанатомическое отделение, зав. отделением. Тел.: 8(863)252-19-30. E-mail: ob2p@mail.ru. ORCID:0000-0002-2201-5065

Антипова Наталья Витальевна

344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 1-й Конной Армии, д. 3. Государственное бюджетное учреждение «Областная клиническая больница №2», нефрологическое отделение. Тел.: 8(863)252-19-30. E-mail: ob2p@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4736-9708

About the authors:

Aytan V. Mukhtarova, MD

344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakhichevansky av., 29, Rostov State Medical University, Department of Internal Medicine №2, Rostov-on-Don, Russia. Tel.: 8 (908)510-81-51, E-mail: ayka.mukhtarova@gmail.com. ORCID: 0000-0001-6367-6727

Prof. Mikhail M. Batyushin, MD, PhD, DMedSci

344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakhichevansky av., 29, Rostov State Medical University, Department of Internal Medicine №2. Nephrology Department of Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. Tel.: 8 (918) 501-88-01, E-mail: batjushin-m@rambler.ru ORCID: 0000-0002-5329-7050

Elena A. Sinelnik, MD

344022, Russia, Rostov-on-Don, str. Of 1st Konnoy Army, 3. State budgetary institution "Regional Clinical Hospital №2", pathological department. Tel.: 8 (863) 252-19-30. E-mail: ob2p@mail.ru. ORCID:0000-0002-2201-5065

Natalia V. Antipova, MD

344022, Russia, Rostov-on-Don, str. Of 1st Konnoy Army, 3. State budgetary institution "Regional Clinical Hospital №2", nephrology department. Tel.: 8 (863) 310-55-30. E-mail: ob2p@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4736-9708

Поступила в редакцию: 09.06.2021

Принята в печать: 30.07.2021

Article received: 09.06.2021

Accepted for publication: 30.07.2021