

© Демихова, 2013

УДК 616.12: 616.61.085.225

Н. В. ДЕМИХОВА

ПОКАЗАТЕЛИ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА НА ФОНЕ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО
ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ С РЕНОКАРДИАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ

N. V. DEMIKHOVA

HUMORAL IMMUNITY TO THE DAMAGE OF LIPID METABOLISM IN PATIENTS WITH
RENOCARDIAC SYNDROMEСумский государственный университет
Sumy State University**Ключові слова:** *хронічний ренокардіальний синдром, хронічна ниркова недостатність, ліпідний обмін, імунні комплекси.***Key words:** *chronic renocardiac syndrome, chronic renal failure, lipid metabolism, immune complexes.***Резюме.** *Обстежено 289 хворих з хронічним ренокардіальним синдромом, з них 204 з хронічним гломерулонефритом і 85 діабетичною нефропатією. Посилення порушень ліпідного обміну в залежності від ступеня хронічної ниркової недостатності (ХНН), відзначено при ХНН I ступеня, яке проявляється збільшенням ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) у 1,22 рази ($p=0,004$), тригліцеридів ($p=0,02$), коефіцієнта атерогенності ($p<0,0001$) і зниженням ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) ($p<0,001$). Величина коефіцієнта ЛПНЩ / ЛПВЩ була найбільшою у хворих з ХНН I, що свідчить про найбільш інтенсивні проатерогенні процеси у цієї категорії хворих. Біологічна захисна роль ліпопротеїнмістких імунних комплексів (ЛПІК) підтверджується виявленою нами статистично значущою негативною кореляційною залежністю між коефіцієнтом атерогенності і ЛПНЩ IgG ($r=-0,3$; $p=0,04$), коефіцієнтом атерогенності і ЛПНЩ IgM ($r=-0,46$; $p=0,01$) у пацієнтів групи з ХНН I. Виявлено статистично значущу негативну кореляційну залежність між добовою протеїнурією і ЛПНЩ IgG, ЛПНЩ IgM ($r=-0,3$; $p=0,005$; $r=-0,4$; $p=0,004$ відповідно), що свідчить на користь нашого припущення про шкідливу дію ЛПІК на нирковий клубочок.***Summary.** *A total of 289 patients with chronic renocardiac syndrome, 204 of them with chronic glomerulonephritis and 85 diabetic nephropathy. The worsening of the lipid metabolism, depending on the degree of chronic renal failure (CRF), I noted in the degree of CKD, manifested increased low density lipoprotein (LDL) of 1.22 times ($p=0.004$), triglycerides ($p=0.02$), atherogenicity index ($p<0.0001$) and decreased high-density lipoprotein (HDL) cholesterol ($p<0.001$). The coefficient of LDL / HDL ratio was greatest in patients with CRF I, which indicates the most intense pro-atherogenic processes in these patients. The biological role of education lipoprotein immune complexes (LPIC) is confirmed by us revealed a statistically significant negative correlation between the ratio and the atherogenic LDL IgG ($r=-0,3$; $p=0.04$), and LDL atherogenic factor IgM ($r=-0,46$, $p=0.01$) in patients with chronic renal failure group I. A statistically significant negative correlation between daily proteinuria and LDL IgG, LDL IgM ($r=-0,3$; $p=0,005$; $r=-0,4$; $p=0.004$, respectively), which suggests the assumption of our damaging effect LPIC on the renal glomerulus.***ВВЕДЕНИЕ.** Увеличение количества больных с хронической почечной патологией, наблюдаемое в настоящее время, связано в первую очередь как с учащением воспалительных процессов и иммунных нарушений, так и повреждением почек сосудистой природы и сахарным диабетом. Рост воспалительных и иммунных заболеваний и прогрессирование хронических заболеваний почек в свою очередь связано с увеличением числа больных с сердечно-сосудистыми и метаболическими нарушениями [6, 8, 11].

Хронический ренокардиальный синдром связан со структурно-функциональными изменениями сердца и почек, метаболическими нарушениями, нейрогуморальной и провоспалительной активацией, нарушениями липидного и минерального обменов [3, 9]. Нарушения липидного обмена являются важнейшими метаболическими изменениями в ряду неиммунных механизмов прогрессирования сердечно-сосудистых поражений при хронической болезни почек (ХБП). Развитие дислипотеидемии на фоне артериальной гипертензии (АГ) и протеинурии представляет независимый фактор риска прогрессирования как сосудистых поражений, так и ХБП. Дисбаланс в обмене липидов [1, 2] возможно прогрессирует по мере ухудшения функции почек и АГ и наблюдается у многих больных на стадии хронической почечной недостаточности, а снижение функции почек, в свою очередь,

Демихова Надежда Владимировна
nadezhda-sumy@mail.ru

усугубляет нарушения регуляции артериального давления и метаболизма липидов.

Цель: изучить показатели липидного обмена в зависимости от степени хронической почечной недостаточности (ХПН), а также содержание иммунных комплексов липопротеидов низкой плотности (ЛПНП)-IgG, -IgA и -IgM у больных с хроническим ренокардиальным синдромом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Обследовано 289 больных с хроническим ренокардиальным синдромом, а именно с АГ при ХБП, из которых 204 больных хроническим гломерулонефритом и 85 диабетической нефропатией. Контрольную группу составили 25 человек, 15 мужчин 10 женщин в возрасте 18-64 года.

Иммунные комплексы ЛПНП-IgG, -IgA и -IgM исследовали в сыворотке крови иммуноферментным «сэндвич» методом. Для исследования показателей липидного обмена в сыворотке крови больных использовались наборы реагентов фирмы «Ольвекс диагностика» (Санкт-Петербург). Определение триглицеридов (ТГ) проводилось энзиматическим колориметрическим методом. Количественное определе-

ние липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке крови больных проводилось методом осаждения фосфовольфрамовой кислотой в присутствии хлористого магния.

Расчёт липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) проводился по формуле А.Н. Климова: ЛПНП = общий холестерин - (ТГ /2,18 + ЛПВП) ммоль/л.

Расчитывали коэффициент атерогенности (КА) по формуле: КА = (общий холестерин - ЛПВП) / ЛПВП.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием статистического пакета Statistica 6.0. Для оценки межгрупповых различий параметров с правильным распределением применяли параметрический t-критерий. Для установления корреляционной связи определяли коэффициент корреляции по Пирсону и ранговый по Спирмену.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Показатели липидного обмена: общий холестерин (ХС), ТГ, ЛПВП, ЛПНП и КА, представлены в таблице 1 в виде средних значений со стандартным отклонением (M±δ), медиан (Me).

Таблица 1

Показатели липидного обмена у больных с хроническим ренокардиальным синдромом

Показатели	ХПН 0		ХПН (ХБП I +ХБП III)		ХПН I (ХБП II)		ХПН 2 (ХБП III)		Контрольная группа
	M±δ	Me	M ±δ	Me	M±δ	Me	M±δ	Me	
ХС, ммоль/л	3,9±1,2	3,6	4,5±2,8 p=0,005	4,4	5,1±3,6 p=0,006	4,5	3,9±1,3	4,2	3,8±0,9 Me 4,2
ТГ, ммоль/л	0,8±0,4 p=0,005	0,8	1,2±0,8 p= 0,002	1	1,1±1,0 p=0,02	0,9	1,2±0,4 p=0,0001	1,2	0,7±0,3 Me 0,65
ЛПВП, ммоль/л	0,9 ±0,3 p=0,001	0,8	0,8±0,7 p=0,001	1,2	0,95±0,9 p=0,001	0,7	0,7±6,2 p=0,0001	0,7	1±0,2 Me 1,1
ЛПНП, ммоль/л	2,6±1,1	2,9	2,8±1,1 p= 0,002	0,6	3,1±1,0 p=0,004	3,2	2,5±1,2	2,8	2,4±0,6 Me 2,7
КА	3,7±1,7	3,7	5,7±3,2	5	6,3±4,1	5	4,9±1,7	5	2,7±0,8
(Ед.)	p=0,0001		p=0,0001		p=0,0001		p=0,0001		Me 3,0

(p - достоверность различий значений по сравнению с контрольной группой)

В соответствии с полученными данными значения ТГ, ЛПВП и КА больных с хроническим ренокардиальным синдромом достоверно отличались от контрольной группы. При этом уровень ТГ и КА были выше, а содержание ЛПВП - ниже аналогичных показателей в контроль-

ной группе. Содержание холестерина и ЛПНП в крови больных без ХПН существенно не отличались от контрольных значений, хотя отмечена тенденция к их увеличению. При наличии ХПН показатели липидного обмена достоверно отличались от контрольной, при этом уровни

ХС, ТГ, ЛПНП, и КА превышали ($p < 0,005$), а ЛПВП были ниже значений этих же показателей в контрольной группе ($p < 0,001$). Важно отметить, что при анализе показателей липидного обмена у пациентов с ХПН различного возраста

оказалось, что статистически значимые отличия имели лишь ХС и коэффициента атерогенности ($p = 0,0038$; $p = 0,0085$ соответственно). При этом в группе больных старше 44 лет были значимо выше (табл. 2).

Таблица 2

Уровень ХС и КА в зависимости от возраста больных в группе с ХПН

	До 44 лет		Старше 44 лет	
	Средн.	Ме	Средн.	Ме
ХС	3,7±19	3,9	5,2±3,62 $p = 0,0038$	4,65
КА	4,4±1,79	4,4	6,82±3,86 $p = 0,0085$	5,8

Сравнивая изменения липидного обмена в группах с наличием ХПН и без таковой, выявлены статистически значимые различия по следующим показателям: ХС, ТГ, ЛПВП, и КА. При этом ХС, ТГ и КА были в 1,23 ($p = 0,05$), в 1,45 ($p = 0,005$) и в 1,58 ($p = 0,0001$) раза соответственно достоверно выше во 2 группе.

Усугубление состояния липидного обмена в зависимости от степени ХПН, отмечено при ХПН I степени, которые проявляются увеличением ЛПНП в 1,22 раза ($p = 0,004$), триглицеридов ($p = 0,02$), коэффициента атерогенности ($p < 0,0001$) и снижением ЛПВП ($p < 0,001$).

Вместе с тем у больных с ХПН II уровень общего холестерина снизился до $3,9 \pm 1,3$ моль/л при высоком содержании ($1,2 \pm 4$ моль/л) триглицеридов ($p = 0,0001$) по сравнению с нормой и больными с ХПН 0 при достоверно ($p = 0,0001$) повышенном коэффициенте атерогенности.

Выявлено преобладание повышения проатерогенных фракций ЛП, которое было более выражено у пациентов с ХПН. Эти данные свидетельствуют, что характер липидных наруше-

ний [5] зависит от функционального состояния почек: если на этапе сохранённой функции почек более выражена дислипидотеинемия, то на азотемической стадии больший удельный вес приобретают гипер- и дислипидотеинемия. Выявленное снижение ЛПНП у больных с ХПН II ст. может свидетельствовать о снижении липидсинтетической функции печени.

Механизм атерогенного влияния дислипидемии при ХПН, обусловленной ХБП, реализуется путем активации свободнорадикального окисления липидов. Активация перекисного окисления липидов особенно при абсолютной или относительной недостаточности антиоксидантной защиты приводит к окислительной модификации липидов, интенсивность которой зависит главным образом от содержания ЛПНП. При исследовании скорости образования окисленных ЛП по отношению ЛПНП и ЛПВП было обнаружено, что коэффициент отношения ЛПНП/ЛПВП во всех группах больных, значительно превосходит таковой в контроле (табл. 3).

Таблица 3

Коэффициент отношения содержания ЛПНП/ЛПВП ($M \pm m$)

	ХПН 0	ХПН	ХПН I	ХПН II	Контроль
ЛПНП/ЛПВП, ед	3,45±0,08	4,28±0,07	4,57±0,07	4,0±0,09	2,57

Коэффициент соотношения ЛПНП/ЛПВП во всех группах больных по сравнению с контрольной группой начиная с больных с ХПН0, где он составил $3,45 \pm 0,08$ ед. по сравнению с контролем $2,57 \pm 0,04$ в целом в группе больных с ХПН он вырос до $4,28 \pm 0,07$ ед, с ХПН I и ХПН II $4,57 \pm 0,07$ ед и $4,0 \pm 0,09$ ед соответственно), что достоверно ($0,0001$) отличалось от контроля. Обращает на себя внимание тот факт, что величина коэффициента ЛПНП/ЛПВП была наибольшей у больных с ХПН I, что свидетельствует о наиболее интенсивных проатерогенных процессах у этой категории больных.

Механизм влияния окисленных липопротеидов на процессы атерогенеза объединяет различные механизмы повреждающего действия на сосудистую стенку [7], включая как антигенные, так и воспалительные аутоокислительные свойства. Окисление ЛПНП сопровождается конформационными изменениями белка апо-В [10], что повышает его аутоантигенность и атерогенность. Именно модифицированные ЛПНП, появляющиеся на самых ранних этапах развития ХПН, являются наиболее нефротоксичными. Удаление и изоляция является важной протективной частью в процессе воспаления. Окис-

ленные ЛПНП распознаются и связываются со “скавенджер” - рецептором макрофагов, которые после поглощения и процессинга представляют ЛПНП Т- и В-лимфоцитам в качестве антигена с дальнейшей активацией образования антител и последующим образованием иммунных комплексов, что является составной частью нормального иммунного ответа, направленного на удаление из организма антигенов как экзогенного, так и эндогенного происхождения. Биологическая защитная роль образования липопротеидсодержащих иммунных комплек-

сов (ЛПИК) подтверждается выявленной нами статистически значимой отрицательной корреляционной зависимостью между КА и ЛПНП IgG ($r=-0,3$; $p=0,04$), КА и ЛПНП IgM ($r=-0,46$; $p=0,01$) у пациентов группы с ХПН 1. Однако избыточное образование ИК может оказывать повреждающее действие на почечные клубочки.

Результаты исследования уровней иммунных комплексов, содержащих ЛПНП в качестве антигена, а в качестве антител - Ig класса А, М или G, в сыворотке крови больных ХГН представлены в таблице 4.

Таблица 4

Содержание ЛПИК (у.е.) в сыворотке крови больных с хроническим ренокардиальным синдромом

	ЛПНП-IgA		ЛПНП-IgM		ЛПНП-IgG	
	M±δ	Me	M±δ	Me	M±δ	Me
Контроль	0,6±0,3	0,6	1,3±0,6	1,05	2,6±0,7	1,4
без ХПН	1,5 ±0,9 (p=0,0004)	1,4	1,6 ±0,7	1,5	0,8±0,7 (p=0,0004)	0,8
ХПН	1,8±1,32 (p=0,0001)	1,7	1,21±0,8	0,9	1,2±0,8 (p=0,0001)	1,13
ХПН1	1,9±1,4 (p=0,000...)	1,7	0,8 ± 0,2	0,9	1,4 ± 0,9 (p=0,0002)	1,3
ХПН 2	1,71±1,2 (p=0,0001)	1,4	1,63 ±1,1	1,3	0,95 ± 0,7 (p=0,000...)	0,9

(p - статистическая значимость различий по сравнению с контролем).

Как видно из таблицы во всех группах больных отмечаются статистически значимые различия сывороточных значений ЛПНП-IgA и ЛПНП-IgG по сравнению с контрольной группой. При этом уровни ЛПНП-IgA выше, а уровни ЛПНП-IgG ниже этих показателей в контрольной группе. Содержание в сыворотке крови пациентов всех групп ЛПНП-IgM не имело статистически значимых различий по сравнению с контрольной группой. При сравнении данных об уровнях ЛПИК в зависимости от развития ХПН мы обнаружили статистически значимое ($p=0,05$) увеличение ЛПНП-IgG в 1,51 раза и статистически значимое ($p=0,0009$) снижение ЛПНП-IgM в 1,2 раза во 2 группе, т.е. у больных ХПН. Статистически значимых различий уровней ЛПНП-IgA по этим группам не найдено.

Такое разнонаправленное изменение сывороточных уровней иммунных комплексов, состоящих из ЛПНП, связанных с IgA, IgM, IgG, может быть связано с изменениями иммунограммы в активной стадии хронического гломерулонефрита, известными из данных литературы, в виде значительного снижения уровня иммуноглобулинов крови, особенно IgG, обусловленное нарушением их синтеза [14]. Уменьшение же концентрации IgA менее выражено, а уровни

IgM могут быть повышены. При этом при пролиферативных формах гломерулонефрита обнаружено преимущественное снижение IgM, а при непролиферативных - отмечается снижение IgG. Повышение содержания в сыворотке крови больных ЛПНП IgA свидетельствует об генерализованной активации гуморального звена иммунитета, направленной на удаление окисленных ЛПНП, имеющих антигенные свойства. Поскольку IgA является больше секреторным Ig слизистых оболочек, слабо активирован системой комплемента (преимущественно по альтернативному пути) и слабо фиксируется с Fc-рецептором фагоцитов, то ЛПИК, содержащие в своём составе IgA, плохо удаляются системой мононуклеарных фагоцитов и могут длительно персистировать в циркуляции. Кроме того, ТФР и ИЛ-5, синтез которого может повышаться при повышении ИЛ-1, вызывают переключение синтеза иммуноглобулинов на IgA-изотип [12]. Снижение в сыворотке крови уровня ЛПНП IgG может быть обусловлено двумя механизмами: отложением ЦИК в почечных клубочках и/или преимущественным образованием липидных ИК in situ. У окисленных ЛПНП появляются антигенные свойства и они распознаются «скавенджер-рецепторами» макрофагов, погло-

щаються ими, подвергаются процессингу и представляются Т-хелперам. В норме Т-хелперы распознают чужеродный пептид, если он находится в комплексе с молекулами ГКГС II класса на поверхности антигенпрезентирующей клетки.

Поскольку в условиях гиперлипидемии макрофаги перегружены избыточным количеством окисленных ЛПНП, что приводит к снижению их активности, и прочно фиксированы в мезангии клубочков, то в результате гибели моноцитов/макрофагов их содержимое (в частности, окисленные ЛПНП с антигенными свойствами) высвобождается в экстрацеллюлярное пространство. Таким образом, создаются условия для преимущественного образования ЛПИК непосредственно в почечных клубочках, а не в кровотоке. Под влиянием ИЛ-1 β усиливается синтез С3 компонента комплемента [4, 11]. Локальная фиксация С3 компонента комплемента к образовавшимся в клубочках ИК может оказывать не защитное действие (растворение ИК), а повреждающее действие на БМК через активацию местного выброса протеолитических ферментов из клеток, что повышает её проницаемость. Однако антитела класса IgG обладают достаточно высокой специфичностью к антигенам и могут связываться с ними, образуя ЦИК. В результате взаимодействия ЦИК с моноцитами, макрофагами, отмечается активация этих клеток и элиминация ЦИК. При этом если ЦИК соединяется с Fc-фрагментом рецептора, то происходит фагоцитоз ЦИК; если же ЦИК соединяется с С3 рецептором комплемента, то ЦИК прикрепляется к макрофагу, но поглощения при этом не происходит [13]. ЦИК, образующиеся в условиях резкого избытка антигена, имеют малую молекулярную массу, поэтому проходят через почечный фильтр в субэндотелиальное и мезангиальное пространства. Такие дополнительные поступления ЦИК обеспечивают их персистенцию в мезангии, соединение с дополнительным количеством Ig и образованием крупных ИК, накоплению которых способствует нарушенная функциональная активность клеток ретикулоэндотелиальной системы.

Обязательным условием для отложения ЦИК в структурах почечного клубочка является повышение сосудистой проницаемости. С одной стороны, её повышение может быть связано с действием вазоактивных аминов, усиление синтеза которых происходит под действием избыточного уровня ИЛ-1. С другой стороны, депозиты ИК изменяют отрицательный заряд БМК клубочков, вызывая её очаговые дефекты, что приводит к усилению фильтрации белков и появлению протеинурии. Кроме того, с развитием ГЛП тесно связана липидурия, которая может достигать 1 г/сут. Фракционный состав липидов в моче в целом отражает их соотношение в крови, но ХС, ТГ, ЛПНП и ЛПОНП в большей

степени, чем остальные фракции, задерживаются почечным фильтром и накапливаются в крови, что может обуславливать отложение ЛПНП в почечной ткани [8]. ЛП, отложившиеся в БМК, связывают отрицательно заряженные гликозаминогликаны и нейтрализуют отрицательный заряд мембраны, повышая её проницаемость для белков [2].

Выявление в составе белков мочи IgG, проникновение которого через базальную мембрану в норме ограничивается высокой скоростью фильтрации и задерживается на уровне фенестр эндотелия [13], а развитие протеинурии и снижение функции почек приводит к фильтрации иммуноглобулинов даже с высокой молекулярной массой (IgM), позволяет предположить, что протеинурия (или повышение проницаемости БМК) создаёт условия для постоянного дополнительного поступления в клубочек антител, соединения их с АГ - модифицированными ЛПНП с образованием крупных ИК *in situ*. Подтверждением наших предположений является выявление в экспериментальных работах ЛПИК, расположенных в мезангии, субэпителиально и интерстициально [8, 13].

Изучив зависимость между суточной протеинурией и уровнем ЛПИК в сыворотке крови больных в группе I мы обнаружили статистически значимую отрицательную корреляционную зависимость между суточной протеинурией и ЛПНП IgG, ЛПНП IgM ($r=-0,3$; $p=0,005$; $r=-0,4$; $p=0,004$ соответственно). Такой характер корреляционной зависимости свидетельствует в пользу нашего предположения о повреждающем действии на почечный клубочек отложившихся и/или образовавшихся *in situ* ЛПИК.

ВЫВОДЫ:

1. У больных с хроническим ренокардиальным синдромом усугубление нарушений липидного обмена в зависимости от степени ХПН, отмечено при ХПН I степени, которое проявляется увеличением ЛПНП в 1,22 раза ($p=0,004$), триглицеридов ($p=0,02$), коэффициента атерогенности ($p<0,0001$) и снижением ЛПВП ($p<0,001$).
2. Величина коэффициента ЛПНП/ЛПВП была наибольшей у больных с ХПН I, что свидетельствует о наиболее интенсивных проатерогенных процессах у этой категории больных.
3. Биологическая защитная роль образования ЛПИК подтверждается выявленной нами статистически значимой отрицательной корреляционной зависимостью между КА и ЛПНП IgG ($r=-0,3$; $p=0,04$) и КА и ЛПНП IgM ($r=-0,46$; $p=0,01$) у пациентов группы с ХПН I.
4. Обнаружена статистически значимая отрицательная корреляционная зависимость между суточной протеинурией и ЛПНП IgG, ЛПНП

IgM ($r=-0,3$; $p=0,005$; $r=-0,4$; $p=0,004$ відповідно), що свідечує в пользу нашого припущення про пошкоджуючий вплив ЛПІК на нирковий клубочок.

ЛИТЕРАТУРА:

1. *Ильчишина Е. В.* Новый подход к коррекции дислипидемии как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний / Е. В. Ильчишина, С. Л. Гаркуша, Т. В. Викарий // *Therapia*. – 2012. – Т. 68, №4. – С. 79-81.
2. *Палій І.* Артеріальна гіпертензія та метаболічний синдром, ускладнені патологією нирок / І. Палій, І. Шіфріс // *Ліки України*. – 2004. – №1. – С. 40-42.
3. *Bagshaw S. M.* Epidemiology of cardiorenal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference / S. M. Bagshaw, D. N. Cruz, N. Aspromonte [et al.] // *Nephrol Dial Transplant*. – 2010. – Vol. 25. – P. 1406-1616.
4. *Boffa G. M.* Interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha as biochemical markers of heart failure: a head-to-head clinical comparison with B-type natriuretic peptide / G. M. Boffa [et al.] // *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. – 2009. – Vol. 10, № 10. – P. 758-764.
5. *Chitra U.* Role of lifestyle variables on the lipid profile of selected South Indian subjects / U. Chitra, N. Krishna Reddy, N. Balakrishna // *Ind. Heart J.* – 2012. – Vol. 64, №1. – P. 28-34.
6. *Coll B.* Cardiovascular risk factors underestimate atherosclerotic burden in chronic kidney disease / B. Coll, A. Betriu, M. Martinez-Alonso [et al.] // *Nephrol Dial Transplant*. – 2010. – V. 20. – P. 3017-3025.
7. *Deardorff R.* Cytokines and matrix metalloproteinases as potential biomarkers in chronic heart failure / R. Deardorff, F. G. Spinale // *Biomark Med.* – 2009. – Vol. 3, № 5. – P. 513-523.
8. *McCullough P. A.* Cardiovascular disease in chronic kidney disease from cardiologist's perspective / P. A. McCullough // *Curr Opin Nephrol Hypertens*. – 2004. – Vol. 13. – P. 591-600.
9. *Nobria A.* Cardiorenal interactions : insights from the ESCAPE trial / A. Nobria, V. Hosselblad, A. Stebbins [et al.] // *J. A. Coll. Cardiol*. – 2008. – V. 51. – P. 1264-1268.
10. *Riediger N. D.* Cardiovascular risk according to plasma apolipoprotein and lipid profiles in a Canadian First Nation / N. D. Riediger, S. G. Bruce, T. K. Young // *Prev. Chronic Dis*. – 2011. – Vol. 8, №1. – P.1-8.
11. *Sarnav M. J.* Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease : a statement from the American Heart Councils in kidney and cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention / M. J. Sarnav, A. S. Levey, Schoolwerth [et al.] // *Circulation*. – 2003. – V. 108. – P. 2154-2169.
12. *Smart N. A.* Effect of exercise training on interleukin-6, tumor necrosis factor alpha and functional capacity in heart failure / N. A. Smart [et al.] // *Cardiol. Res. Pract.* – 2011. – Vol. 2011, Article ID 532620. – 6 p. – URL : <http://www.hindawi.com/journals/crp/2011/532620/>.
13. *Stoica A. L.* Interleukin-6 and interleukin-10 gene polymorphism, endothelial dysfunction, and prognosis in patients with peripheral arterial disease / A. L. Stoica [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2010. – Vol.52, №1. – P. 103-109.
14. *Wu C. K.* Plasma levels of tumor necrosis factor- α and interleukin-6 are associated with diastolic heart failure through down regulation of sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase / C. K. Wu [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2011. – Vol. 39, № 5. – P. 984-992.

Надійшла до редакції 01.02.2013

Прийнята до друку 19.02.2013