



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

- State Institution «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»
- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;
eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

Research Article

L. Zub, S. Roborchuk

doi: 10.31450/ukrjnd.4(60).2018.04

Comparative characteristic of the effect of anti-inflammatory therapy on the blood and urine levels of growth factors in patients with rheumatoid arthritis

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

Citation:

Zub L, Roborchuk S. Comparative characteristic of the effect of anti-inflammatory therapy on the blood and urine levels of growth factors in patients with rheumatoid arthritis. Ukr J Nephrol Dial. 2018;4(60):28-34. doi: 10.31450/ukrjnd.4(60).2018.04

Abstract. The purpose of our work was to compare the effect of aceclofenac and meloxicam on the level of transforming growth factor- $\beta 1$ (TGF $\beta 1$) and vascular endothelial growth factor in the blood and urine in chronic kidney disease (CKD) patients with rheumatoid arthritis (RA).

Methods. RA patients were allocated into three groups: I group included the patients with RA without CKD presence ($n = 47$), group II – patients with RA with CKD stage 1 ($n = 46$), group III – patients suffered from RA with CKD stage 2 ($n = 45$). To form the group of comparison 20 healthy persons of appropriate age category were examined.

Complex clinical-laboratory examination of all patients was performed during the period of extensive clinical manifestations (before nonsteroid anti-inflammatory drug (NAIP) administration), in a week and in 2 weeks during carrying out therapy with NAIP. Treatment was also carried out in accordance with the existing principles of therapy RA and of the revealed nephrologic diseases. In a complex of patients' therapy aceclofenac was included. Influence of aceclofenac was compared with meloxicam. Concentrations of TGF $\beta 1$ and vascular endothelial growth factor (VEGF) in the blood and urine were studied using an immunofluorescent method.

Results. In a week of anti-inflammatory therapy, a significantly decrease in the levels of the studied factors was found in all patients' groups. The blood VEGF level was lower by 11.90% in the aceclofenac group compared to the meloxicam group. Urine VEGF and TGF $\beta 1$ levels were decreased by 5.53% and 39.40%, respectively, in patients with aceclofenac therapy compared with the meloxicam group. After two weeks of the aceclofenac therapy a significant decrease of TGF $\beta 1$ and VEGF in the blood ($p < 0.05$) and urine ($p < 0.001$) of the CKD patients with RA were determined.

Conclusion. The use of aceclofenac as a new generation of NSAIDs for the complex treatment of patients with RA and comorbid CKD improves the therapy efficiency due to reducing the blood and urine levels of growth factors.

Key words: chronic kidney disease, transforming growth factor- $\beta 1$, vascular endothelial growth factor, rheumatoid arthritis.

Conflict of interest statement: all the authors declared no competing interests.

© Zub L, Roborchuk S, 2018.

Correspondence should be addressed to Liliya Zub: zubliliya7@gmail.com

Article history:

Received 02 August 2018

Received in revised form

13 August 2018

Accepted 03 September 2018



© Зуб Л. О., Роборчук С. В., 2018

УДК 616.61-002.3: 616.61-002.77

Л.О. Зуб, С.В. Роборчук

Порівняльна характеристика впливу протизапальної терапії на рівень ростових факторів у крові та сечі хворих на ревматоїдний артрит

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. Метою роботи було провести порівняльну характеристику впливу ацеклофенаку та мелоксикаму на рівень трансформуючого фактору росту- $\beta 1$ (ТФР $\beta 1$) та судинного ендотеліального фактору росту (VEGF) крові та сечі у хворих на ревматоїдний артрит з коморбідним перебігом хронічної хвороби нирок.

Матеріали і методи: Хворих на ревматоїдний артрит (РА) було обстежено на наявність хронічної хвороби нирок (ХХН) та сформовано групи дослідження: I група - хворі на РА без наявності ХХН (47 осіб), II група - хворі на РА з наявністю ХХН I ст. (46 пацієнтів), III група - хворі на РА з наявністю ХХН II ст. (45 хворих). Для формування групи порівняння було обстежено 20 здорових осіб відповідної вікової категорії. Комплексне клініко-лабораторне обстеження усім пацієнтам виконано в періоді розгорнутих клінічних проявів (до призначення за потребою нестероїдних протизапальних засобів (НПЗП)), через 1 тиждень та 2 тижні під час проведення терапії з додаванням НПЗП. Лікування проводили також у відповідності з існуючими принципами терапії ревматоїдного артриту та виявлених нефрологічних захворювань. Дію ацеклофенаку порівнювали з дією мелоксикаму. Пацієнтам було досліджено вміст ТФР $\beta 1$ та VEGF крові та сечі імуноферментним методом.

Результати. Внаслідок 1-тижневої протизапальної терапії виявлено вірогідне зниження рівнів досліджуваних факторів в усіх групах, що вірогідно відрізнялося між групами лікування: вміст VEGF крові був нижчим на 11,90% у групі з ацеклофенаком порівняно з групою, яким було призначено мелоксикам; рівень VEGF сечі відповідно на 5,53% знижувався у пацієнтів з включенням у терапію ацеклофенаку; вміст ТФР $\beta 1$ в сечі у групі з ацеклофенаком знижувався на 39,40% більше за відповідні показники дослідження групи з мелоксикамом. Після двотижневої терапії з включенням ацеклофенаку визначалося значне зниження вмісту просклеротичного цитокіну ТФР $\beta 1$ крові ($p < 0,05$) та сечі ($p < 0,001$) хворих на РА з наявністю ХХН. Відмічено значне зниження рівня VEGF крові (в 1,5 рази) та сечі (у 2 рази) у пацієнтів з РА та ХХН.

Заключення. Застосування терапії з включенням НПЗП нового покоління ацеклофенаку для комплексного лікування хворих на РА з коморбідним перебігом ХХН дозволяє поліпшити ефективність терапії даних пацієнтів шляхом зниження рівнів ростових факторів крові та сечі.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, трансформуючий фактор росту- $\beta 1$, судинний ендотеліальний фактор росту, ревматоїдний артрит.

Вступ. Виникнення та поєднання захворювань нирок з патологічними процесами інших органів та систем спостерігають часто. При цьому визначаються якісно однозначні зміни сечового осаду, які поєднуються з іншими клініко-лабораторними ознаками гломерулярних або тубулярних дисфункцій. Ниркова патологія часто виникає та прогресує внаслідок негативної дії засобів патогенетичної терапії ревматоїдного артриту (РА), особливо нестероїдних протизапальних засобів (НПЗП) (медикаментозно індукована) [1-5].

Правильна оцінка функції нирок у таких ситуаціях відіграє не останню роль у призначенні оптимально ефективного лікувального комплексу та досить часто - у визначенні прогнозу для одужання

пацієнта. Динаміка патологічних змін в нирках у хворих на РА, особливо за коморбідного перебігу хронічної хвороби нирок (ХХН) на тлі РА, посідають особливе місце у зв'язку із значним впливом на прогноз і підходи до терапії [2, 7]. В Україні зареєстровано близько 140000 хворих на РА (у середньому 284,2 на 100000 дорослого населення), причому в центральних і західних областях поширеність захворювання сягає 428,4-631,9 випадків на 100000 населення. Причинами смерті при РА у 7,8% хворих є патологія нирок [6, 7]. За даними різних авторів ниркову патологію виявляють у 20-60% пацієнтів з РА. При цьому така патологія може виступати як самостійний коморбідний процес чи бути одним з системних проявів РА [3, 4, 6, 8].

На сьогодні невизначеними є особливості прогресування ХХН залежно від методів протизапальної терапії РА у хворих з коморбідним перебігом ХХН, особливо за необхідності застосування НПЗП при наявності вираженого та торпідного болювого синдрому.

Метою роботи було провести порівняльну характеристику впливу ацеклофенаку та мелоксика-

Зуб Лілія Олексіївна
zubliliya7@gmail.com

му на рівень трансформуючого фактору росту- $\beta 1$ та судинного ендотеліального фактору росту крові та сечі у хворих на ревматоїдний артрит з коморбідним перебігом хронічної хвороби нирок.

Матеріал і методи: у дослідженні приймали участь 138 хворих: 47 пацієнтів на РА без ХХН (23 приймали мелоксикам у складі комплексної терапії – ІМ група обстежених), а 24 пацієнти приймали ацеклофенак – ІА група обстежених); 46 пацієнтів з РА та наявністю ХХН І стадії без нефротичного синдрому, що приймали у складі комплексної терапії НПЗП (22 особи – мелоксикам – ІІМ група обстежених); (24 пацієнти – ацеклофенак – ІІА група обстежених); ІІІ група – хворі на РА з наявністю ХХН ІІ ст. (45 хворих) – (ІІІМ – 23 хворих з мелоксикамом і ІІІА – 22 хворих, що приймали ацеклофенак) та 20 здорових осіб. Всі пацієнти мали ІІ-ІІІ ступінь активності РА та приймали програмне лікування згідно існуючих протоколів. Пацієнтів з наявною інфекцією сечових шляхів та статевих органів було виключено з дослідження. Комплексне клініко-лабораторне обстеження усім пацієнтам виконано в періоді розгорнутих клінічних проявів (до призначення за потребою НПЗП), через 1 тиждень та 2 тижні під час проведення терапії з додаванням НПЗП. Лікування проводили також у відповідності з існуючими принципами терапії виявлених нефрологічних захворювань. Пацієнтам було досліджено вміст трансформуючого фактора росту $\beta 1$ (ТФР $\beta 1$) та судинного ендотеліального фактора росту (VEGF) крові та сечі імуноферментним методом за допомогою аналізатора Stat Fax-303.

Ацеклофенак призначали по 100 мг двічі на добу після їжі. Мелоксикам призначали по 1 таблетці (15 мг) 1 раз на добу під час їжі. Таблетки рекомендували запивати 250 мл води. Всі пацієнти приймали омепразол по 40 мг/добу вранці за 30 хв. до їжі.

Усім досліджуваним пацієнтам перед призначенням НПЗП оцінювали шлунково-кишковий та серцево-судинний ризик за шкалою HeartScore Європейської асоціації кардіологів. У дослідження залучалися пацієнти з мінімальними вищевказаними ризиками.

Діагноз РА хворим встановлено згідно наказу МОЗ України від 11.04.2014 №263 (уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Ревматоїдний артрит») та рекомендаціям Американської Колегії Ревматологів (ACR/EULAR) 2010 року. Наявність ХХН встановлювали відповідно до класифікації, прийнятої 2-м з'їздом нефрологів України (24 вересня 2005 р., м. Харків). Критерії ХХН визначені у межах співпраці експертів National Kidney Foundation (США) та зазначені в наказі МОЗ України №593 від 02.12.2004р.

Методи статистичної обробки виконані на персональному комп'ютері на базі процесора Intel Celeron Core 2, використовуючи програму для проведення медико-біологічних досліджень «BioStat». При статистичній обробці вираховувалися: середня арифметична вибірка (М), стандартна помилка (m). Достовірність різниці між показниками, які досліджувались, визначалася за допомогою критерія Ст'юдента.

Дослідження проводились згідно основних біоетичних вимог Фундаментальних Вказівок до проведення клінічних досліджень (Fundamental Guidelines for Clinical Research): ICH GCP 1996, а також Гельсінської Декларації (Declaration of Helsinki 2004), Об'єднаної Європейської директиви (EU Directive) 2001/20/EC; Об'єднаної Європейської директиви (EU Directive) 2005/28/EC.

Комісією з питань біомедичної етики ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» було розглянуто та затверджено дизайн досліджень та формуляр інформованої згоди пацієнта.

Результати дослідження. Під час госпіталізації хворих в стаціонар до проведення дослідження вищевказаних НПЗП показники ростових факторів виявилось вірогідне вмісту просклеротичного фактора ТФР $\beta 1$ у крові в обох групах пацієнтів з ХХН ($p < 0,05$), що створює умови для прогресування даних нозологій з розвитком незворотніх змін у вигляді фіброзування та склерозування тканин (табл. 1).

Таблиця 1

Характеристика вмісту ТФР $\beta 1$ у хворих на ревматоїдний артрит з ХХН І та ІІ ст. (нг/мл)

Матеріал	Здорові (n = 20)	Групи дослідження		
		І група (n = 47)	ІІ група (n = 47)	ІІІ група (n = 45)
Сеча	1,61±0,07	1,59±0,09	3,87±0,03*	4,57±0,08*
		p>0,05	p<0,001	p<0,001
Сироватка крові	54,49±4,51	121,18±4,99*	136,33±4,31*	139,30±3,92 *
		p<0,001	p<0,001	p<0,001

Примітки: p – достовірність відмінностей порівняно зі здоровими.

* – достовірність відмінностей у порівнянні з І групою.

Так, рівень ТФРβ1 був достовірно підвищеним в сечі хворих на РА з наявністю ХХН як в I, так і в II групі дослідження ($p<0,05$), що вказує на негативний вплив вираженого запалення при РА, прогресування ХХН з поступовим розвитком незворотніх змін в нирках. Це вказує на те, що активність РА спонукає до посилення запалення в нирках. Змін показників ТФРβ1 в сечі хворих I групи не було виявлено.

При дослідженні динаміки VEGF у крові та сечі хворих до лікування, виявлено, що вміст VEGF крові значно підвищений по відношенню до норми у всіх досліджуваних пацієнтів ($p<0,05$), що значно переважає у III групі хворих ($p<0,001$). Але рівні VEGF в сечі виявилися підвищеними тільки у хворих, що мали супутню ХХН ($p<0,05$), що у більшій мірі проявилось у хворих з наявністю ХХН II стадії ($p<0,001$), але різниця показників порівняно зі здоровими в усіх пацієнтів була значною ($p<0,001$) (табл.2).

Таблиця 2

Характеристика вмісту VEGF у хворих на ревматоїдний артрит з ХХН I та II ст. (пг/мл)

Матеріал	Здорові (n=20)	Групи дослідження		
		I група(n=47)	II група(n=46)	III група(n=45)
Сеча	202,18±12,7	207,0±9,3	354,0±9,6*	387,5±11,6*
		$p>0,05$	$p<0,001$	$p<0,001$
Сироватка крові	185,5±13,5	285,0±12,8*	375,0±13,3*	389,0±12,8*
		$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$

Примітки: p – достовірність відмінностей порівняно зі здоровими.

* – достовірність відмінностей у порівнянні з I групою.

Під час дослідження ТФРβ1 у крові пацієнтів після 1- та двотижневої терапії з включенням ви-

щевказаних НПЗП визначалися наступні зміни (рис. 1).

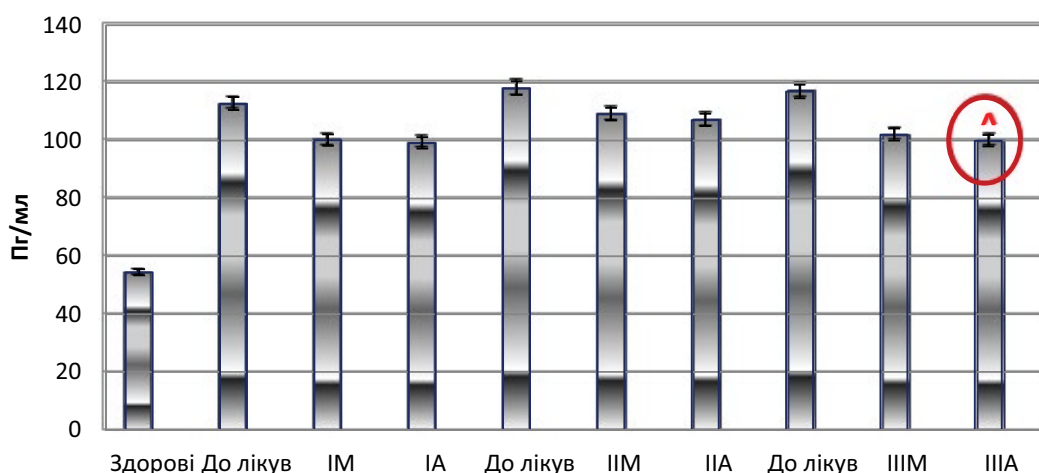


Рис. 1. Характеристика вмісту ТФРβ1 в плазмі крові хворих на РА та ХХН I та II ст. під впливом тижневого лікування.

Вміст ТФРβ1 у крові хворих знижувався у порівнянні з вихідними показниками відповідно у всіх групах пацієнтів: ІМ (з мелоксикамом) група (91,00±4,12 пг/мл) ($p<0,05$); ІА (з ацеклофенаком) група (90,10±4,11 пг/мл) ($p<0,05$); ІІМ – (111,57±3,17 пг/мл) ($p<0,05$); ІІА – (108,75±4,31 пг/мл) ($p<0,05$); ІІІМ – (109,82±4,16 пг/мл) ($p<0,05$); ІІІА – (100,78±4,13 пг/мл) ($p<0,05$) та вірогідна різниця показників при порівнянні між групами лі-

кування відбувалася у III групі хворих на користь ацеклофенаку ($p<0,05$).

На нашу думку, у III групі дослідження були найбільш виражені зміни рівнів ТФРβ1 крові, тому динаміка показників цієї групи найбільш чітко показує ефективність дії досліджуваних НПЗП.

Через 2 тижні застосованої терапії показники ТФРβ1 крові значно знизились у порівнянні з 1-тижневими результатами. Так, вірогідне зни-

ження його відбулося у всіх групах дослідження, але найбільш значущим було у III групі, відповідно: ПІМ - ($97,12 \pm 4,36$ пг/мл) при порівнянні з результатами 1-тижневого його застосування ($109,82 \pm 4,16$ пг/мл) ($p < 0,05$) та ПІА - ($82,24 \pm 4,12$ пг/мл) проти ($100,78 \pm 4,13$ пг/мл) ($p < 0,05$).

Дослідження ТФРβ1 у сечі пацієнтів після тижневої терапії з включенням вищевказаних НПЗП продемонструвало дещо подібні, але більш значущі зміни (рис. 2).

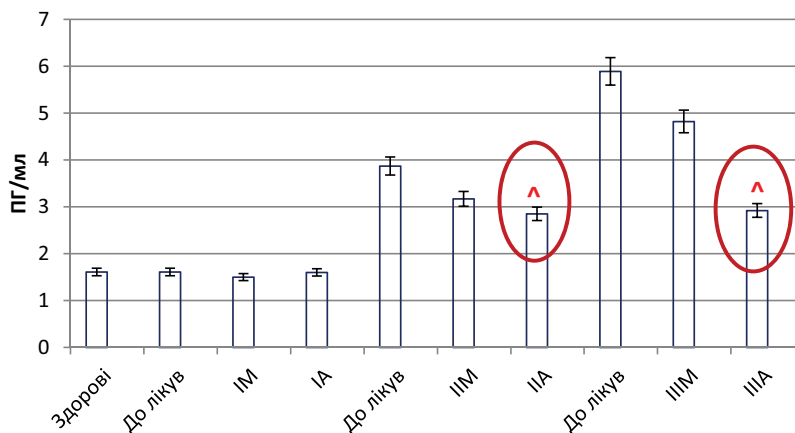


Рис. 2. Концентрація ТФРβ1 в сечі хворих на РА з ХХН I та II ст. під впливом тижневого лікування.

Так, рівень ТФРβ1 в сечі хворих через тиждень застосування НПЗП практично не змінювався та не відрізнявся від норми у хворих I групи та знижувався у порівнянні з вихідними показниками відповідно у II та III групах пацієнтів: ПІМ – ($3,17 \pm 0,17$ пг/мл) ($p < 0,05$); ПІА – ($2,85 \pm 0,13$ пг/мл) ($p < 0,05$); ПІІМ – ($4,12 \pm 0,16$ пг/мл) ($p < 0,05$); ПІІА – ($3,82 \pm 0,35$ пг/мл) ($p < 0,05$). Вірогідна різниця показників при порівнянні між групами лікування відбувалася у II та III групах хворих знову на користь ацеклофенаку ($p < 0,05$). Двотижневий прийом застосованої терапії сприяв ще більшому зниженню показників ТФРβ1 сечі, які значно знизились у порівнянні з 1-тижневими результатами. Відповідно вірогідне зниження рівня ТФРβ1 сечі відбулося у в обох групах хворих з комор бідним перебігом ХХН, але найбільш значущим було у III групі (ПІІМ – ($2,68 \pm 0,19$ пг/мл) при порівнянні з результатами 1-тижневого його застосування ($4,12 \pm 0,16$ пг/мл) ($p < 0,05$) та ПІІА –

($2,52 \pm 0,39$ пг/мл) проти ($3,82 \pm 0,35$ пг/мл) ($p < 0,05$). Як видно, ацеклофенак проявив швидшу і кращу дію на рівень ТФРβ1 сечі вже через 1 тиждень застосування.

Результати дослідження після проведеної терапії показали вірогідне зниження рівнів VEGF крові та сечі всіх груп пацієнтів ($p < 0,05$). Так, з рисунку 3 видно, що показники VEGF під дією 1-тижневої терапії з включенням мелоксикаму знижувалися вірогідно порівняно з рівнями, що були до лікування, але у I та II групах також вірогідно відрізнялися від вмісту VEGF крові під дією ацеклофенаку, відповідно у I групі через 1 тиждень під дією мелоксикаму – ($258,2 \pm 8,9$) пг/мл проти рівня VEGF під дією ацеклофенаку – ($224,5 \pm 7,9$ пг/мл) ($p < 0,05$). У II групі відповідно під дією мелоксикаму – ($358,4 \pm 8,2$ пг/мл) проти ($315,8 \pm 9,1$ пг/мл) під дією ацеклофенаку ($p < 0,05$). У III групі пацієнтів такої різниці не спостерігалось.

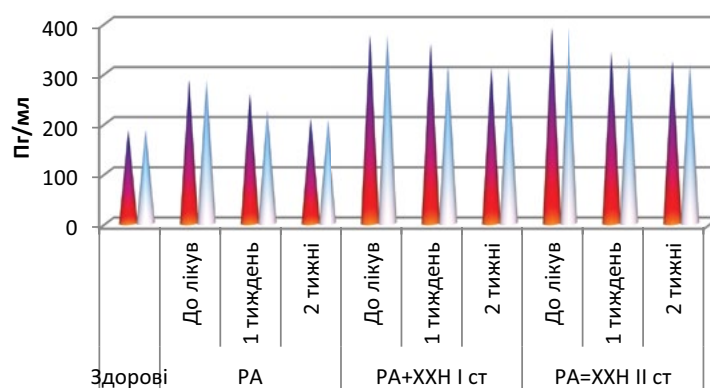


Рис. 3. Концентрація VEGF крові в динаміці лікування НПЗП

Через 2 тижні лікування рівні VEGF крові вірогідно знижувалися, але їх показники ще не були нормальними.

З боку сечі зміни були схожими, але дещо відрізнялися. Рисунок 4 демонструє, що вміст VEGF

в сечі першої досліджуваної групи пацієнтів не відрізнявся від норми до лікування та відповідно і його зниження під дією НПЗП не були вірогідними ($p > 0,05$).

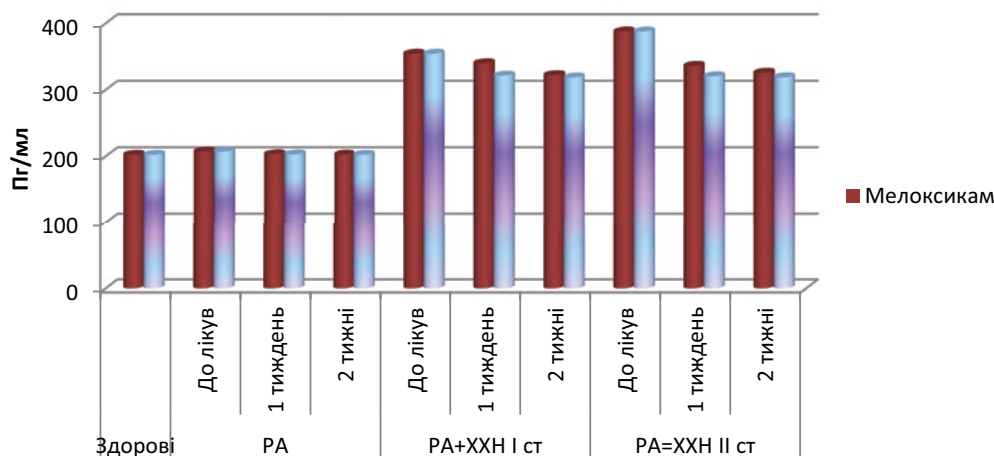


Рис. 4. Концентрація VEGF сечі в динаміці лікування НПЗП

У II та III групах дослідження спостерігалися вищевказані закономірності зниження показників VEGF – більш ефективно його зниження під дією ацеклофенаку в 1-тижневий період терапії – у II групі – $(321,2 \pm 7,1)$ пг/мл проти його показників під дією мелоксикаму – $(339,8 \pm 6,7)$ пг/мл ($p < 0,05$). У III групі відповідно – $(320,2 \pm 6,8)$ пг/мл під 1-тижневою дією ацеклофенаку проти $(335,8 \pm 7,3)$ пг/мл під 1-тижневою дією мелоксикаму ($p < 0,05$).

У 2-тижневий період контролю зміни показників VEGF вірогідно не відрізнялися від їх рівнів під дією мелоксикаму та ацеклофенаку: у II групі під дією мелоксикаму – $(322,0 \pm 7,9)$ пг/мл проти $(318,5 \pm 8,5)$ пг/мл під дією ацеклофенаку ($p > 0,05$), та у III групі: $(325,4 \pm 6,3)$ пг/мл під дією мелоксикаму проти $(318,8 \pm 6,1)$ пг/мл під дією ацеклофенаку ($p > 0,05$).

Обговорення. Розуміння патогенезу аутоімунних захворювань зростає з року в рік, результатом чого є розробка нових методів лікування [9, 10, 13]. У патогенезі РА значну роль відіграють цитокіни, а саме ростові фактори, які є низькомолекулярними білковими клітинними регуляторами, медіаторами росту та диференціювання більшості лімфоїдних і мезенхімальних клітин, імунних реакцій та запалення [2, 9, 10, 13]. Крім того продемонстровано, що дані фактори можуть спричиняти гіперпродукцію маркерів, які приймають участь у розвитку навколосуглобового остеопорозу, сприяють синтезу ревматоїдного фактора, поглиблювати ураження нирок та прискорювати прогресування ХХН [9, 11, 12, 14, 15].

Біологічні лікарські засоби є відносно новим класом лікування, який специфічно спрямований на цитокіни або клітини імунної системи, такі як

інгібітори фактора некрозу пухлини альфа або блокатори В-клітин. Адже відомо, що кінцевою метою лікування РА є повна ремісія захворювання, а не симптоматичне полегшення. Тим не менш, НПЗП часто і ефективно використовуються для зменшення болю і запалення, уповільнення прогресування РА [9, 11, 15].

У нашому дослідженні ми застосовували Ацеклофенак та Мелоксикам. Ацеклофенак має протизапальну, анальгетичну та жарознижуючу дію, що пов'язана з вибірковою пригніченням ЦОГ1 та ЦОГ2. Мелоксикам селективно інгібує ЦОГ-2, що регулює синтез простагландинів у вогнищі запалення та у незначній мірі знижує активність ЦОГ-1, що приймає участь у синтезі простагландинів, що захищає слизову оболонку шлунка та регулює нирковий кровотік.

Нами продемонстровано статистично значуще зниження VEGF та ТФРβ1 у разі застосування зазначених НПЗП, що доводить їх патогенетичну значимість у лікуванні хворих на РА.

Ефекти VEGF та ТФРβ1 протестовані на експериментальних моделях РА. Продемонстровано, що нейтралізація VEGF запобігає індукуванню колагену і послаблює тяжкість мишачого колагеніндукованого артриту [12]. Однак клінічні дослідження щодо ефективності анти-VEGF у хворих на РА не проводились.

Висновки. Таким чином, застосування запропонованої терапії з включенням НПЗП нового покоління ацеклофенаку для комплексного лікування хворих на РА з ХХН дозволяє поліпшити ефективність лікування шляхом корекції показників ростових факторів крові та сечі (ТФРβ1 та VEGF).

Конфлікт інтересів. Відсутній.

Інформація про внесок кожного учасника.

Зуб Л.О.: концепція дослідження, збір клінічного матеріалу, узагальнення, висновки.

Роборчук С.В.: збір клінічного матеріалу, аналіз отриманих даних, статистична обробка матеріалу.

Література (References):

1. *Batiushyn MM, Vyistavkyna EA.* Klynycheskye proiavlennia y faktoryi ryska porazhenia po- chek pry revmatoydnom artrite. Fund.yssled. 2012;2:249-52. [In Russian] Available from: <http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=29487>.
2. *Bodnar YA, Klymontov VV, Nadeev AP.* Povyishennaia ekskretsiya transformyruishche- ho faktora rosta-beta – ranniy marker nefropaty u bolnykh sakharnym dyabetom I tipa. Sakh. dyabet.2007;2:14-8. [In Russian] Available from: <https://cyberleninka.ru/article/v/povyshennaya-ekskretsiya-transformiruyushchego-faktora-rosta-s-mochoy-ranniy-marker-nefropatii-u-bolnyh-saharnym-diabetom-1-tipa>.
3. *Dudareva LA, Batiushyn MM.* Khronycheskyi tubuloynterstytsyalnyii nefryt, yndutsyrovanyii pryomom nesteroydnykh protyovospalyt- elnykh preparatov: epydemyolohycheskye oso- bennosti y vozmozhnosti rannei dyahnostyky. Nefrolohiya. 2013;5(17): 22-6. [In Russian] Available from: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=287970>.
4. *Zub LO, Roborchuk SV, Dotsiuk LH.* Vplyv atsek- lofenaku na riven pro- ta protyzapalnykh tsyto- kiniv u khvorykh na revmatoidnyi artryt z naia- vnistiu khronichnoi khvoroby nyrok. Ukr.J.Nefr. Dial.2015;3(47):17-21. [In Ukrainian] doi: 10.31450/ukrjnd.3(47).2015.04.
5. *Zub LO, Kulachek VT.* Bukovynskyi derzhavnyi medychnyi universytet, patentovlasnyk. Sposib rannoi diahnostyky urazhen nyrok u khvorykh na revmatoidnyi artryt. Patent Ukrainy №85183. 2013 trav. 27. [In Ukrainian] Available from: <http://ua- patents.com/5-100230-sposib-ranno-diaagnostiki-urazhennya-niroyk-u-khvorikh-na-gipotireoz-iz-metabolichnim-sindromom.html>.
6. *Naida VT, Zub LO.* Porivnialna kharakterystyka pokaznykiv transformuiuchoho faktoru rostu 1 u khvorykh na revmatoidnyi artryt v zalezhnosti vid vydu patolohii nyrok. Klin.ta eksperym.patol. 2011;2(36):72-4. [In Ukrainian].
7. *Rebrov AP, Voloshynova EV, Tiapkyna MA.* Vstrechaemost khronycheskoi bolezni po- chek y ee struktura u bolnykh revmatoydnyim ar- trytom. Klyn. nefrol.2011;6:32-5. [In Russian]. Available from: [https://lib.medvestnik.ru/articles/](https://lib.medvestnik.ru/articles/Vstrechaemost-hroniches_koi-bolezni-pochek-i-ee-struktura-u-bolnyh-revmatoidnym-artritom.html)
8. *Serebrennykova SN, Semynskyi YZh.* Rol tsytokynov v vospalytelnom protsesse (soobshchenye 1). Sybyr. med. zh.2008;6: 5-8. [In Russian]. Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=11701608>.
9. *Folomeeva OM.* K probleme opredeleniya vne- sustavnykh proiavlenni revmatoydnoho art- ryta. Nauch.prakt.revmatol. 2008; 2: 74-82. [In Russian]. Available from: [http://r-factor.ru/view_ art.php?art=49&page=1&ID=0](http://r-factor.ru/view_art.php?art=49&page=1&ID=0).
10. *Chebotareva RV, Bobkova YN, Kozlovskaya LV, Varshavskiy VA, Holytsyina EP.* Opredelenye ekskretsiy s mochoi monotsytarnoho khemo- taktycheskogo proteyna-1 y transformyruishche- ho faktora rosta- 1 u bolnykh khronycheskym hlo- merulonefrytom kak metod otsenky protsessov fy- broheneza v pochke. Klyn. Nefr. 2010;3:48-53. [In Russian]. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-laboratornye-markery-obmena-soedinitelnoy-tkani-pri-glomerulonefrite-u-detey>.
11. *Hao Q, Wang L, Tang H.* Vascular Endothelial Growth Factor Induces Protein Kinase D-dependent Production of Proinflammatory Cytokines in Endothelial Cells. AJP: Cell Physiol.2009;4(296): 821-7. doi: 10.1152/ajpcell.00504.2008.
12. *Yoo SA, Kwok SK, Kim WU.* Proinflammatory Role of Vascular Endothelial Growth Factor in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis: Prospects for Therapeutic Intervention. Mediators of Inflammation. 2008; (2008):129873. doi: 10.1155/2008/129873.
13. *Presta M, Andris G, Leali D, DellEra P, Ronca R.* Inflammatory cells and chemokines sustain FGF2- induced angiogenesis. European Cytokine Network. 2009;2(20): 39-50. doi: 10.1684/ecn.2009.0155.
14. *Sean Eardley K, Cockwell P.* Macrophages and progressive tubulointerstitial disease. Kidney Int. 2005;68: 437–55. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00422.x.
15. *Takamatsu N, Tominaga T.* Risk factors for chronic kidney disease in Japan: a communitybased study. BMC Nephrol. 2009;10: 34–44. doi: 10.1038/kisup.2013.79.