



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

V. Driianska¹, I. Dudar¹, I. Shifris¹, T. Poroshina^{1,2}, V. Savchenko^{1,2},
G. Kononova²

doi: 10.31450/ukrjnd.4(76).2022.08

Peculiarities of serum levels of vascular growth factor and its receptors in dialysis patients

¹State Institution «Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine;

²State Institution «Academician O.F.Vozianov Institute of Urology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Citation:

Driianska V, Dudar I, Shifris I, Poroshina T, Savchenko V, Kononova G. Peculiarities of serum levels of vascular growth factor and its receptors in dialysis patients. Ukr J Nephrol Dial. 2022;4(76):62-68. doi: 10.31450/ukrjnd.4(76).2022.08.

Abstract. Recent research has shown that VEGF may influence the condition and survival of patients with chronic kidney disease (CKD), including those treated with dialysis procedures. Identifying the value of this factor is important to uncover the mechanisms of CKD progression and improve treatment strategies.

The present study aimed to determine the mean serum levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor (VEGF-R) and their correlations with pro-inflammatory cytokines (TNF- α , MCP-1, IL -6, IL -8) in dialysis patients stratified by dialysis modality and Carnivit use.

Methods. In this prospective cohort study, serum levels of VEGF, VEGF-R, and proinflammatory cytokines were determined in 41 hemodialysis (HD) patients (group 1) and 14 peritoneal dialysis (PD) patients (group 2), 28 of whom were treated with Carnivit. The assay was performed with the enzyme immunoassay «SunRise TouchScreen» using IBL International (Germany) test systems. The limits of normal values (reference range) were determined based on the results of a study with 20 conditionally healthy individuals.

Results. All included patients had significantly higher serum levels of VEGF compared to healthy donors ($p=0.006$); a significant increase in this mediator was observed in both HD and PD treated subjects ($p=0.002$ and $p=0.007$, respectively). Carnivit treatment resulted in a significant decrease ($p=0.023$) in this mediator to normal levels in all patients. Subgroup analysis showed a significant decrease in VEGF ($p=0.016$) and VEGF-R ($p=0.005$) in HD patients after therapy. Mean concentrations of growth factor in HD patients ($p=0.098$) and PD patients ($p=0.160$) did not differ from those of healthy subjects.

A positive correlation was observed between serum levels of VEGF and its receptors in the studied patients both before and after treatment ($p < 0.0001$).

A direct correlation between IL -8 and VEGF and VEGF-R was observed in HD patients and an inverse correlation between MCP-1 and VEGF-R was observed in PD patients. After Carnivit treatment, the correlation between serum levels of IL -8 and VEGF-R (0.782, $p=0.01$) and between VEGF and VEGF-R (0.770, $p=0.01$) remained in group 1 and between VEGF and VEGF-R (0.829, $p=0.03$) in group 2.

Conclusion. Increased concentrations of VEGF and its receptors were detected in the blood of dialysis patients, with a positive correlation between them and the pro-inflammatory IL -8. Treatment with Carnivit resulted in a significant decrease in cytokines with the maintenance of the balance between vascular growth factor and its receptors, which we consider a positive effect for the inhibition of inflammation with the progression of endothelial dysfunction.

Key words: vascular endothelial growth factor, hemodialysis, peritoneal dialysis, cytokines, Carnivit.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

© V. Driianska, I. Dudar, I. Shifris, T. Poroshina, V. Savchenko, G. Kononova, 2022.

Correspondence should be addressed to Victoria Driianska: victoriadriianskaya@gmail.com



© Дріянська В.Є., Дудар І.О., Шіфріс І.М., Порошина Т.В., Савченко В.С., Кононова Г.Є., 2022

УДК: 616.61-002.2-005-073.27

В.Є. Дріянська¹, І.О. Дудар¹, І.М. Шіфріс¹, Т.В. Порошина^{1,2}, В.С. Савченко^{1,2}, Г.Є. Кононова²

Особливості сироваткових рівнів судинного фактору росту і рецепторів до нього у пацієнтів з хронічною хворобою нирок ВД стадії

¹Державна установа «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ, Україна;

²Державна установа «Інститут урології ім. акад. О.Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ, Україна

Резюме. Дослідженнями останніх років показано, що судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF) може впливати на стан та виживання пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН). Дослідження VEGF є важливим для розкриття механізмів прогресування патології нирок та вдосконалення стратегій лікування.

Мета роботи: визначити середні сироваткові рівні VEGF і рецептору до нього (VEGF-R) у хворих на ХХН ВД стадії (ст.) залежно від модальності діалітичного лікування та застосування Карнівіту; дослідити кореляційні зв'язки VEGF та VEGF-R з концентрацією прозапальних цитокінів (TNF-, MCP-1, IL-6, IL-8) у крові пацієнтів.

Методи. Особливості рівнів VEGF, VEGF-R, а також прозапальних цитокінів у сироватці крові визначали у 55 пацієнтів з ХХН ВД ст., які лікувалися методом гемодіалізу (ГД) (1 гр, n = 41) та перитонеального діалізу (ПД) (2 гр, n = 14), з них 28 – після проведеного лікування з використанням Карнівіту. Дослідження проводили за допомогою імуноферментного аналізатору «SunRise TouchScreen» з використанням тест-систем IBL International (ФРН). Межі нормальних значень (референтний діапазон) були отримані на основі результатів дослідження 20 умовно здорових осіб.

Результати. У хворих на ХХН ВД ст. виявлено високі сироваткові рівні VEGF, середні показники якого достовірно відрізняються від здорових донорів ($p=0,006$); показано достовірне підвищення у осіб, що лікувалися методами як ГД, так і ПД (відповідно, $p=0,002$ та $p=0,007$). Лікування з використанням Карнівіту призводило до достовірного зниження ($p=0,023$) цього медіатора до норми у всіх пацієнтів; розподіл на групи показав достовірне зниження у ГД-пацієнтів VEGF ($p=0,016$) і VEGF-R ($p=0,005$). Після курсу цієї терапії середні рівні фактору росту не відрізнялись від нормальних у ГД- ($p=0,098$) та ПД-хворих ($p=0,160$) з достовірно підвищеними – VEGF-R ($p<0,001$), які в 2 гр достовірно нижчі порівняно з 1 гр ($p=0,045$).

Виявлено позитивний кореляційний зв'язок між сироватковими рівнями VEGF та рецепторами до нього у обстежених пацієнтів як до, так і після проведеного лікування ($p<0,0001$).

У разі аналізу всіх хворих продемонстровано лише тенденцію до кореляційного зв'язку між рівнями прозапальних IL-8 (прямого), MCP-1 (зворотнього) та VEGF-R. Аналіз залежно від типу діалітичної терапії показав, що у ГД-пацієнтів існує прямий зв'язок між IL-8 та VEGF ($p=0,025$) і VEGF-R ($p=0,024$), а у ПД – зворотній між MCP-1 та VEGF-R. Після лікування з використанням Карнівіту в 1 гр зберігається кореляція між сироватковими рівнями IL-8 та VEGF-R (0,782, $p=0,01$) та між VEGF і VEGF-R (0,770, $p=0,01$); в 2 гр. – між VEGF і VEGF-R (0,829, $p=0,03$).

Заключення. Виявлено високі рівні VEGF і рецепторів до нього в крові пацієнтів з ХХН ВД ст. з позитивним кореляційним зв'язком між ними та прозапальним IL-8. Проведене лікування з використанням Карнівіту призводило до достовірного зниження показників зі збереженням балансу між фактором росту судин та рецепторами до нього, що вважаємо позитивним впливом для гальмування запалення з прогресуванням ендотеліальної дисфункції

Ключові слова: судинний ендотеліальний фактор росту – VEGF, VEGF-R, хронічна хвороба нирок, пацієнти на гемо- і перитонеальному діалізі, Карнівіт.

Вступ. Хронічне запалення визнано важливим фактором ризику смертності, серцево-судинних подій, прогресування хвороби нирок та інших несприятливих наслідків у пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН), у тому числі які лікуються

методами гемо- (ГД) і перитонеального (ПД) діалізу [1-3]. Тому ланки імунної системи як важливі складові запального стану, обумовленого уремичним синдромом, серцевою недостатністю, інфекціями судинного доступу, розчинами для діалізу, взаємодією крові та мембран та ін., привертають увагу дослідників, в тому числі з метою розробки терапевтичних підходів для зниження захворюваності та смертності діалітичних пацієнтів.

За даними літератури та наших попередніх досліджень, у пацієнтів з уремією чи іншими хронічними запальними станами констатована посилена активація Т-лімфоцитів хелперів 1 типу

Вікторія Євгенівна Дріянська
victoriadriyanskaya@gmail.com

та моноцитів, які секретують прозапальні медіатори імунітету: інтерлейкіни (IL) – IL-1, IL-6, IL-12, фактор некрозу пухлин альфа (TNF- α), а також моноцитарний хемоатрактантний протеїн (MCP-1) [4-7].

Останніми роками привертає увагу визначення особливостей ангіогенного фактору – судинного ендотеліального фактору росту VEGF (vascular endothelial growth factor). Цей цитокін сприяє проліферації, диференціюванню та виживанню ендотеліальних клітин, опосередковує ендотеліозалежну вазодилатацію, індукує гіперсудинну проникність мікросудин і бере участь у ремоделюванні інтерстиціального матриксу. Порушення регуляції або стимуляції процесу ангіогенезу без функціональних потреб організму приводять до ангіогенної форми дисфункції ендотелію і далі до негативних наслідків, в тому числі для нирок [8-9].

В нирках експресія VEGF є найбільш помітною в подоцитах клубочків і в клітинах епітелію каналців, тоді як рецептори до нього (VEGF-R) розташовані в прегломерулярних, клубочкових та перитубулярних ендотеліальних клітинах. У нормальному клубочку підтримується жорсткий гомеостатичний баланс між рівнями ізоформ VEGF-A, що продукуються клітинами подоцитів, та VEGF-R, експресованими клітинами ендотеліальних, мезангіальних та подоцитарних клітин клубочків [10-11].

VEGF є головним регулятором росту судин, тому відіграє важливу роль для підтримки ендотелію та мікросудин. Нирка є високоваскуляризованим органом і має клубочкові та перитубулярні капіляри, втрата яких пов'язана із прогресуванням ХХН до її кінцевої стадії. VEGF є необхідним для гломерулярної та каналцевої гіпертрофії та проліферації у відповідь на зменшення нефрону, росту та проліферації клітин клубочків та перитубулярного ендотелію. В деяких випадках це шкідливо, але може сприяти одужанню при інших формах ниркових захворювань [12].

Незважаючи на значний прогрес у вивченні судин при прогресуючій хворобі нирок, все ще існують суперечки щодо механізму, за допомогою якого фактор росту судинного ендотелію діє в нирках в різних умовах та в різні моменти часу [13]. Останні дослідження показують, що більш високий рівень циркулюючого VEGF-A асоціює з підвищеним ризиком ХХН [14-15].

Нещодавно було показано, що VEGF впливає на виживання у пацієнтів, які лікуються з використанням ГД – пацієнти з високим рівнем VEGF-R-1 мали вищу смертність від усіх причин ($p=0,02$) та вищий скоригований ризик смертності ($p=0,009$) ніж з низьким рівнем [16, 17].

Потрібні майбутні перспективні дослідження для вирішення ролі ангіогенних факторів у прогресуванні ХХН та можливостей нових обґрунтованих стратегій лікування.

Метою роботи було визначити середні сироваткові рівні VEGF і VEGF-R у хворих на ХХН ВД залежно від модальності діалізного лікування та застосування Карнівіту; дослідити кореляційні зв'язки VEGF та VEGF-R з концентрацією прозапальних цитокінів (TNF- α , MCP-1, IL-6, IL-8) у крові пацієнтів.

Матеріали і методи дослідження. До проспективного відкритого когортного дослідження було включено 55 хворих на ХХН ВД стадії (ст.), які лікувались ГД (1 гр – 41 хворий) та ПД (2 гр – 14 хворих) у Київському міському науково-практичному центрі нефрології та діалізу, що є клінічною базою ДУ «Інститут нефрології НАМН України». В лікуванні 28 з них використовувався ЛЗ «Карнівіт» (діюча речовина Лєвокарнітин), який застосовується (200 мг/мл по 5 мл) внутрішньовенно повільно 10 раз на місяць протягом 3-х місяців 1 раз на півроку (в 1 гр – після ГД сесій, 2 гр – впродовж 10 днів на місяць). Після терапії з Карнівітом через 1 міс аналізували динаміку цитокінів.

Всі пацієнти підписали Інформовану згоду на участь у дослідженні, яке виконано в рамках НДР «Вивчити патогенетичні механізми формування коморбідності у хворих на ХХН ВД стадії» з дотриманням принципів біоетики, законодавчих норм та вимог щодо проведення біомедичних досліджень, за Висновком Комісії з біомедичної етики ДУ «Інститут нефрології НАМН України» (Протокол № 10 від 30.12.2021 р).

Особливості рівнів VEGF, VEGF-R, а також прозапальних цитокінів у сироватці крові визначали за допомогою ІФА на «SunRise TouchScreen» з використанням тест-систем IBL International (ФРН); межі нормальних значень (референтний діапазон) були отримані на основі результатів дослідження 20 умовно здорових осіб.

Отримані дані оброблені статистично за допомогою пакета програм «MedCalc» та «MedStat»; використовувались параметричні критерії статистики – тест Ст'юдента або непараметричні – критерій Wilcoxon–Mann–Whitney. Достовірною вважали різницю при $p<0,05$. Кореляційний зв'язок кількісних показників рівнів цитокінів, за умов їх нормального розподілу, визначали за методом Пірсона (r). Кореляційний аналіз за Кендалом та/або Спірменом використовували у разі відсутності нормального розподілу показників.

Результати. У хворих на ХХН ВД ст. виявили високі сироваткові рівні VEGF, середні показники якого достовірно відрізняються від таких у здорових донорів ($p=0,006$); показано достовірне підвищення цього медіатора у осіб, що лікувалися методами як ГД, так і ПД (відповідно, $p=0,002$ та $p=0,007$). Лікування з використанням Карнівіту призводило до достовірного зниження цього фактору росту до норми (рис. 1).

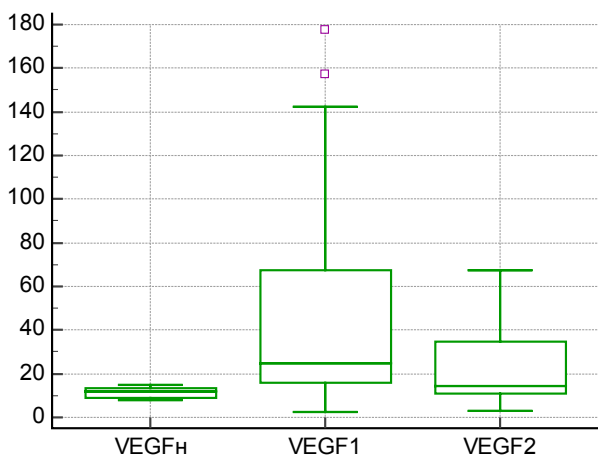


Рис. 1. Середні сироваткові рівні VEGF у здорових референтної групи (VEGFн), хворих на ХХН ВД до та після курсу терапії (VEGF1 і VEGF2).

Середні сироваткові рівні рецепторів до VEGF у обстежених хворих перевищують норму не тільки до, але і після лікування (рис. 2). Ці показники у хворих як ГД, так і ПД-груп відрізняються від нормальних ($p < 0,001$), але при ПД-лікуванні вони достовірно нижчі ($p = 0,045$).

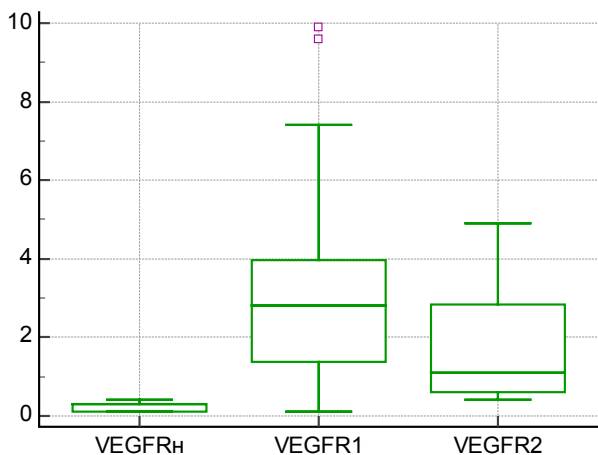


Рис. 2. Середні сироваткові рівні VEGF-R у здорових референтної групи (VEGFRн), хворих на ХХН ВД до та після курсу терапії (VEGFR1 і VEGFR2).

В динаміці лікування з Карнівітом продемонстровано достовірне зниження у ГД-пацієнтів VEGF (рис. 3) і VEGF-R ($p = 0,005$), середні рівні фактору росту надалі не відрізнялись від нормальних ($p = 0,098$), тоді як рецептори до нього все ж перевищували показники здорових ($p < 0,001$). Достовірної динаміки VEGF (рис. 3) і VEGF-R ($p = 0,511$) у ПД-хворих не було; незважаючи на це, середні показники першого не відрізнялись від здорових ($p = 0,160$) з достовірно підвищеними – VEGF-R ($p = 0,028$).

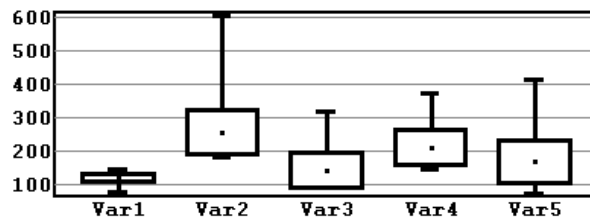


Рис. 3. Середні рівні VEGF у здорових донорів (Var 1) та ГД- (Var 2 і 3) і ПД-пацієнтів (Var 4 і 5) до та після курсу лікування.

Отже, продемонстроване після курсу терапії зниження рівнів VEGF у всіх хворих на ХХН (див. рис. 1) достовірно за рахунок позитивної динаміки у пацієнтів 1 гр. (див. рис. 3).

Виявлено позитивний кореляційний зв'язок між сироватковими рівнями VEGF та рецепторами до нього у обстежених пацієнтів як до (рис. 4), так і після проведеного лікування (рис. 5).

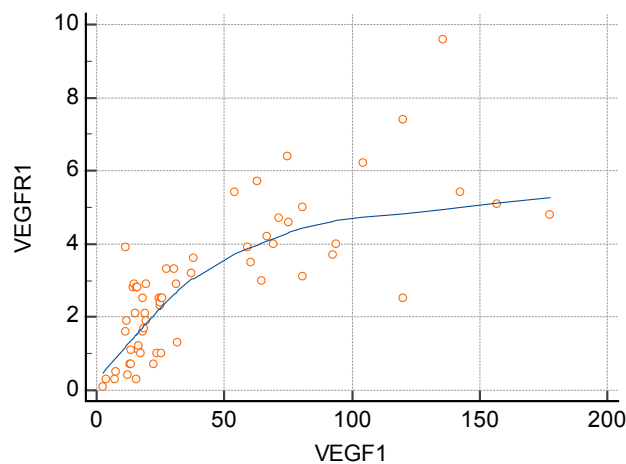


Рис. 4. Кореляційний зв'язок між сироватковими рівнями VEGF (VEGF1) та рецепторами до нього (VEGFR1) до лікування.

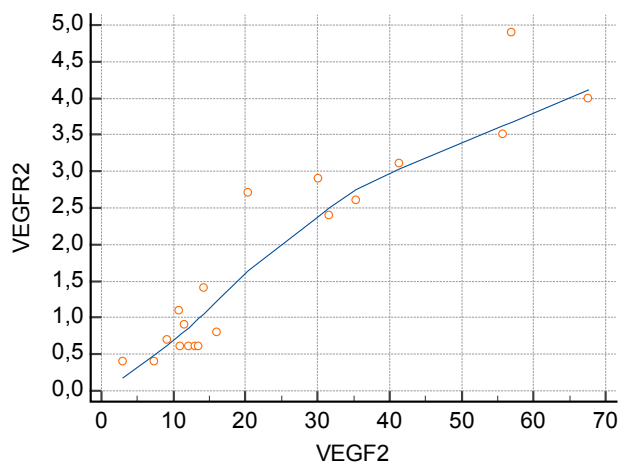


Рис. 5. Кореляційний зв'язок між сироватковими рівнями VEGF (VEGF2) та рецепторами до нього (VEGFR2) після лікування.

Нашими попередніми дослідженнями виявлено високі показники прозапальних цитокінів крові у діалітичних пацієнтів, що підтверджує їх важливу роль в підтриманні хронічного запалення і корелює з даними інших авторів [3, 4, 18].

Проведений аналіз кореляційних зв'язків (коефіцієнт Спірмена) між сироватковими прозапальними цитокінами (TNF- α , IL-6, IL-8, MCP-1) і VEGF з рецепторами до нього у хворих на ХХН ВД ст. У разі аналізу всіх хворих продемонстровано лише тенденцію до кореляційного зв'язку між рівнями прозапальних IL-8 (прямого), MCP-1 (зворотнього) та VEGF-R (рис. 6-7), інші зв'язки не виявлено.

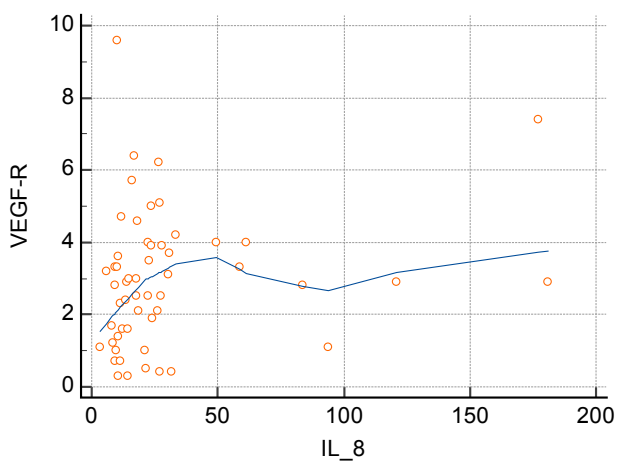


Рис. 6. Кореляційний зв'язок між рівнями в крові IL-8 та VEGF-R у хворих на ХХН ВД ст.

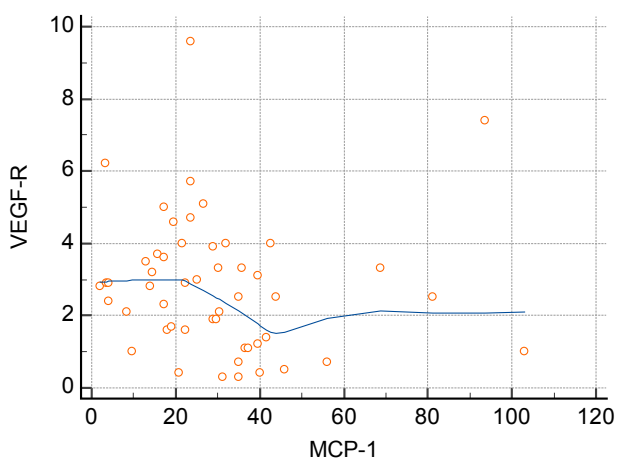


Рис. 7. Кореляційний зв'язок між рівнями в крові MCP-1 та VEGF-R у хворих на ХХН ВД ст.

Аналіз залежно від типу діалітичної терапії показав, що у пацієнтів 1 гр. існує прямий зв'язок між IL-8 та VEGF і VEGF-R (рис. 8-9), а в 2 гр. – зворотній між MCP-1 та VEGF-R (рис. 10). Тобто, виявлена тенденція у всіх хворих пояснюється достовірними зв'язками у пацієнтів з ГД або ПД-терапією.

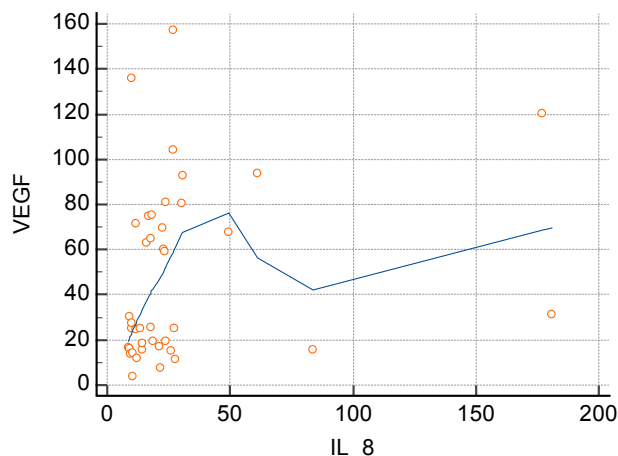


Рис. 8. Кореляційний зв'язок між рівнями в крові IL-8 та VEGF у ГД-хворих.

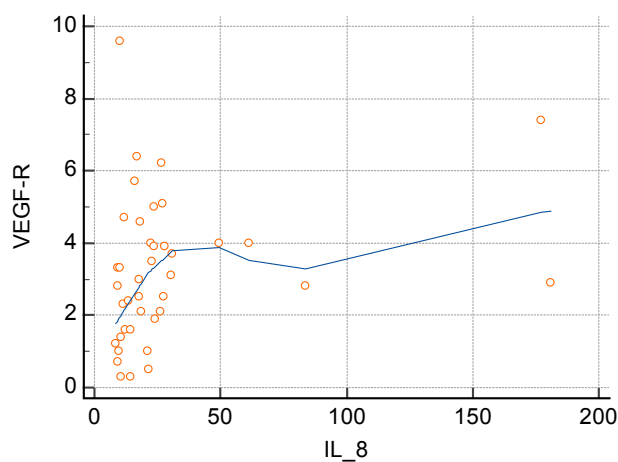


Рис. 9. Кореляційний зв'язок між рівнями в крові IL-8 та VEGF-R у ГД-хворих.

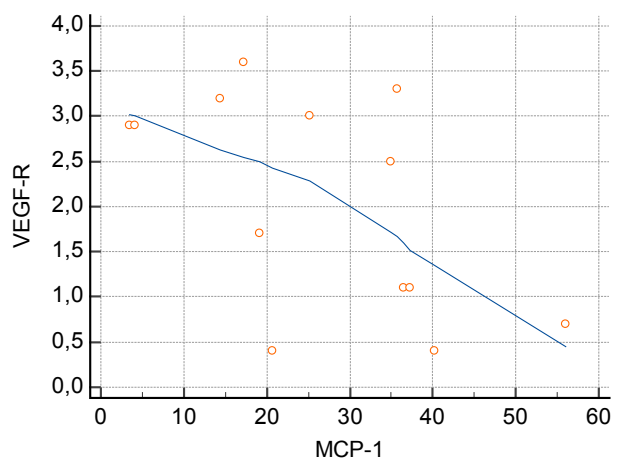


Рис. 10. Кореляційний зв'язок між рівнями в крові MCP-1 та VEGF-R у ПД-хворих.

Після лікування з використанням Карнівіту в 1 гр. зберігається кореляція між сироватковими рівнями IL-8 та VEGF-R (0,782, $p=0,01$) та між VEGF і VEGF-R (0,770, $p<0,0001$); в 2 гр. – між VEGF і VEGF-R (0,829, $p=0,03$). В динаміці лікування не виявлено інших кореляційних зв'язків між дослідженими цитокінами при використанні як ГД-, так і ПД-терапії.

Обговорення. Таким чином, виявлено високий рівень VEGF та рецепторів до нього VEGF-R в сироватці крові хворих на ХХН, і це узгоджується з даними інших дослідників [14-16]. Існують публікації, в яких високий рівень фактору росту судин у хворих з ХХН пояснюють лише високою артеріальною гіпертензією [19]. Відомо, що він є ангіогенним фактором, який індукує проліферацію клітин ендотелію та судинну проникливість, сприяє міграції макрофагів як факторів прогресування атеросклерозу та хронічного запалення.

За даними Yuan Jiangzi, рівні VEGF і VEGF-R в циркуляції корелюють з біомаркерами запалення і підвищують смертність від усіх причин, підвищений рівень VEGF-R-1 збільшує ризик смертності у пацієнтів із запаленням [17].

Дискусійним є питання використання терапевтичних можливостей VEGF. Так, в експерименті у свиней з ХХН терапія VEGF – ELP-VEGF індукувала прогресивне відновлення ШКФ, що супроводжувалося покращенням щільності БМ, зменшенням альбумінурії ($p < 0,05$) та креатиніну (160 ± 10 проти 202 ± 16 мкмоль/л, $p < 0,05$). Накопичення VEGF-експресуючих макрофагів M2 в нирковій паренхімі може сприяти покращенню стану БМ та ниркової гемодинаміки після лікування ELP-VEGF при ХХН. Ці результати свідчать про те, що модуляція макрофагів до високоангіогенного фенотипу M2 може бути важливим механізмом відновлення нирок після терапії ELP-VEGF при ХХН [20].

Шкідливі ефекти VEGF були продемонстровані при атеросклерозі, які були частими ускладненнями у хворих на ХХН. Важлива роль і рецепторів – VEGF-R у разі прогресування атеросклерозу завдяки здатності активувати макрофаги до продукції прозапальних цитокінів; цей рецептор є причиною таких патологій як гіпертензія та ниркова дисфункція при еклампсії [21].

Тому, хоча введення VEGF або нових препаратів, які його активують, може покращити стан хворих на ХХН та впливати на гальмування її прогресування, буде необхідний ретельний моніторинг у пацієнтів з діабетом, атеросклерозом або сепсисом [22].

У хворих на ХХН VД ст. VEGF не мав достовірних кореляційних зв'язків з прозапальними медіаторами імунітету (TNF- α , IL-6, IL-8, MCP-1) ($p > 0,05$); існує тенденція до кореляційного зв'язку між рівнями прозапальних IL-8 (прямого), MCP-1 (зворотнього) та VEGF-R. В той же час, у ГД-пацієнтів виявлено прямий зв'язок між рівнями IL-8 та VEGF і VEGF-R, а у ПД – зворотній між MCP-1 та VEGF-R. Тобто, виявлена тенденція у всіх хворих пояснюється достовірними зв'язками у пацієнтів з ГД або ПД-терапією. Можна вважати, що прозапальний IL-8 у разі використання ГД стимулює продукцію судинного фактору росту та рецепторів до нього, тому високий рівень цього

хемокіну виступає предиктором подальшої ендотеліальної дисфункції та порушень серцево-судинної системи, що підтверджують публікації щодо високого рівня сироваткового рівня VEGF-R як незалежного фактора ризику смертності у разі хронічної ниркової недостатності [16].

Важливим результатом використання Карнівіту вважаємо не тільки зниження рівнів прозапальних IL-6 та IL-8, але й достовірне зниження у ГД-пацієнтів VEGF і VEGF-R, після курсу терапії середні рівні фактору росту судин не відрізнялись від норми як у ГД, так і ПД-груп. Це привертає особливу увагу, тому що, за даними дослідників, високий рівень циркулюючого VEGF-A асоціює з ризиком прогресування ХХН [14, 17], і вплив на ангіогенні фактори може бути важливим терапевтичним напрямком для таких хворих.

Висновки:

Виявлено високі рівні VEGF і рецепторів до нього в крові як ГД-, так і ПД пацієнтів ($p = 0,002$ та $0,007$) з позитивним кореляційним зв'язком між ними ($p = 0,010$).

Лікування ГД пацієнтів з використанням Карнівіту достовірно знижує сироваткові рівні VEGF та рецепторів до нього зі збереженням кореляції між сироватковими рівнями VEGF-R з IL-8 ($p = 0,01$) та VEGF ($p = 0,01$). У ПД хворих після терапії Карнівітом середні рівні VEGF не відрізнялись від норми і мали прямий кореляційний зв'язок з рецепторами до нього ($p = 0,03$).

Зниження показників VEGF в крові зі збереженням нормального балансу між цим фактором росту та рецепторами до нього після терапії Карнівітом у пацієнтів з ХХН VД ст. вважаємо позитивним впливом для гальмування запалення та прогресування ендотеліальної дисфункції.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про внесок кожного учасника:

Вікторія Дріяńska: концепція та дизайн імунологічного дослідження, статистичний аналіз імунологічних результатів, написання статті;

Ірина Дудар: концепція та дизайн обстеження хворих, інтерпретація та узагальнення клінічних даних;

Ірина Шифріс: відбір і курація пацієнтів, збір та аналіз клінічних і лабораторних даних, написання частини статті;

Тетяна Порошина: дослідження сироваткових рівнів VEGF і формування бази імунологічних даних;

Вікторія Савченко: дослідження сироваткових рівнів прозапальних цитокінів;

Галина Кононова: аналіз літературних джерел щодо сучасних даних про VEGF та написання частини вступу.

Література (References):

1. *Cobo Gabriela, Lindholm Bengt, Stenvinkel Peter.* Chronic inflammation in end-stage renal disease and dialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2018;33(3):35–40. doi: 10.1093/ndt/gfy175.
2. *Nowak Kristen L, Chonchol Michel.* Does Inflammation Affect Outcomes in Dialysis Patients? *Semin Dial.* 2018;31(4):388–397. doi:10.1111/sdi.12686.
3. *Hendri Susilo, et al.* The role of plasma interleukin-6 levels on atherosclerotic cardiovascular disease and cardiovascular mortality risk scores in ESRD patients with chronic kidney disease. *J Pers Med.* 2022;12(7):1122. doi:10.3390/jpm12071122.
4. *Shifris IM, Dudar IO, Driianska V Ie, Shymova AIu.* Aktyvatsiia khronichnoho zapalennia ta komorbidnist u khvorykh na khronichnu khvorobu nyrok VD stadii, yaki likuiutsia postiinym ambulatornym perytonealnym dializom. *Medychni perspektyvy.* 2020;25(2):108-118. doi:10.26641/2307-0404.2020.2.206381. [In Ukrainian].
5. *Hénaut Lucie, Massy Ziad A.* New insights into the key role of interleukin 6 in vascular calcification of chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2018;33(4): 543-48. doi:10.1093/ndt/gfx379.
6. *Hua Su, ChunTao Lei, Chun Zhang.* Interleukin 6 Signaling Pathway and Its Role in Kidney Disease. *Front Immunol.* 2017;8:405-12. doi:10.3389/fimmu.2017.00405.
7. *Rios Danyelle Romana Alves, Pinheiro Melina Barros, Wander Valadares de Oliveira Junior, et al.* Cytokine Signature in End-Stage Renal Disease Patients on Hemodialysis. *Dis Markers.* 2017;9678391. doi:10.1155/2017/9678391.
8. *Wasilewska A, Zoch-Zwierz W.* Glucocorticoid receptor and vascular endothelial growth factor in nephrotic syndrome. *Acta Paediatrica.* 2006;95(5):587-593. doi:10.1080/08035250500459725.
9. *Watanabe T.* Is vascular endothelial cell growth factor (VEGF) involved in the pathogenesis of diabetic nephropathy? *Nephrology.* 2007;12(3):27.
10. *Logue OC, McGowan JW, George EM, Bidwell GL.* Therapeutic angiogenesis by vascular endothelial growth factor supplementation for treatment of renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2016; 25(5):404-9. doi: 10.1097/MNH.0000000000000256.
11. *Tao Y, Kim J, Yin Y, Zafar I, Falk S, et al.* VEGF receptor inhibition slows the progression of polycystic kidney disease. *Kidney International.* 2007;72(11): 1358-1366. doi :10.1038/sj.ki.5002550.
12. *Schrijvers BF, Flyvbjerg A, De Zeeuw AS.* The role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in renal pathophysiology. *Kidney Int.* 2004;65(6):17. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00621.x.
13. *Kang Duk-Hee, Johnson Richard J.* Vascular endothelial growth factor: a new player in the pathogenesis of renal fibrosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2003;12(1): 43-49. doi: 10.1097/00041552-200301000-00008.
14. *Anderson Christopher EL, Lee Hamm, Gem Batuman, Damodar R. Kumbala, Chung-Shiuan Chen, et al.* The association of angiogenic factors and chronic kidney disease. *Nephrology.* 2018;19:117. doi:10.1186/s12882-018-0909-2.
15. *Makled AF, Salem EH, El-Khayat AH, Emara MM, El Shohady SI.* Interleukin-18 and vascular endothelial growth factor as predictors for end-stage renal disease. *Menoufia Med J.* 2017;30:1014-21. doi:10.4103/mmj.mmj_352_17.
16. *Guo Q, Carrero JJ, Yu X, Barany P, Qureshi AR, et al.* Associations of VEGF and its receptors sVEGFR-1 and -2 with cardiovascular disease and survival in prevalent haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24(11):3468–73. doi:10.1093/ndt/gfp315.
17. *Yuan Jiangzi, Guo Qunying, Qureshi Abdul Rashid, Anderstam Bj rn, Eriksson Monica, et al.* Circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) and its soluble receptor 1 (sVEGFR-1) are associated with inflammation and mortality in incident dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28 (9): 2356-63. doi:10.1093/ndt/gft256.
18. *Chen Teresa K, Estrella Michelle M, Appel Lawrence J, et al.* Serum levels of IL-6, IL-8 and IL-10 and risks of end-stage kidney disease and mortality. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2021;36(3):561–563. doi:10.1093/ndt/gfaa260.
19. *Kim SH, Jung YJ, Kang KP, Lee S, Park SK, Kim NH, Kim W.* Decreased serum level and increased urinary excretion of vascular endothelial growth factor in chronic kidney disease patients. *Kidney Res Clin Pract.* 2013. 32. P. 66–71. doi:10.1016/j.krcp.2013.05.001.
20. *Engel Jason Edward, Guise Erika, Williams Maxx, Bidwell Gene, Chade Alejandro.* VEGF Therapy Shifts Macrophage Phenotype and Improves Renal Recovery in Chronic Kidney Disease. *The FASEB Journal Physiology.* 2019;33(S1). doi:10.1096/fasebj.2019.33.1_supplement.863.12.
21. *Havrylenko T.Y., Ryzhkova N.A., Parkhomenko A.N.* Sosudystii endotelialnyi faktor rosta v klynyke vnutrennykh zbolevaniy y eho patohenetycheskoe znachenye. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal.* 2011;4:87. Available from: http://journal.ukrcardio.org/wp-content/uploads/2011/04/14_4_2011.pdf. [In Ukrainian].
22. *Doi Kent, Noiri Eisei, Fujita Toshiro.* Role of vascular endothelial growth factor in kidney disease. *Curr Vasc Pharmacol.* 2010;1:122-8. doi:10.2174/157016110790226606.