

©Коллектив авторов

УДК 575.17

DOI 10.21886/2219-8075-2017-8-3-71-77

Роль генов хемокинов в развитии артериальной гипертензии у больных хроническим гломерулонефритом

О.Н. Новакова, И.А. Юшина, Е.В. Некипелова, М.И. Чурносков,
И.В. Батлуцкая, Н.И. Жернакова

Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия

Цель: изучить ассоциации генетических полиморфизмов хемокинов (+1931A/T CCL4, A/G CXCL11 (rs4512021), -403A/G CCL5, C/G CCL2 (rs2857657), -801G/A CXCL12) с показателями артериального давления у больных хроническим гломерулонефритом. **Материалы и методы:** группу исследования составили 700 человек, из них 238 больных хроническим гломерулонефритом и 462 человека контрольной группы. При оценке уровня артериального давления больные были разделены на три группы: 84 человека с артериальным давлением менее 140/90 мм рт. ст., 96 человек с артериальным давлением от 140/90 до 159/100 мм рт.ст., 52 человека с артериальным давлением более 160/110 мм рт.ст. Материалом для исследования послужили образцы ДНК, выделенные из цельной венозной крови методом фенольно-хлороформной экстракции. Анализ изучаемых полиморфизмов осуществляли методом детекции Taq-Map зондов с помощью real-time ПЦР. **Результаты:** высокий уровень диастолического артериального давления у больных хроническим гломерулонефритом взаимосвязан с молекулярно-генетическими маркерами GG и CG CCL2 (rs 2857657) ($p=0,014$), фактором риска развития выраженной артериальной гипертензии в течении заболевания служит аллель A CXCL11 (rs 4512021) ($p=0,04$, OR=1,65). **Выводы:** выявлены новые данные о вовлечённости полиморфизмов A/G CXCL11 (rs4512021) и C/G CCL2 (rs2857657) генов хемокинов в развитии артериальной гипертензии у больных хроническим гломерулонефритом Центрального Черноземья России.

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, генетический полиморфизм, хемокины, артериальная гипертензия.

Для цитирования: Новакова О.Н., Юшина И.А., Некипелова Е.В., Чурносков М.И., Батлуцкая И.В., Жернакова Н.И. Роль генов хемокинов в развитии артериальной гипертензии у больных хроническим гломерулонефритом. *Медицинский вестник Юга России*. 2017;8(3):71-77. DOI 10.21886/2219-8075-2017-8-3-71-77

Контакты: Новакова Ольга Николаевна, litovkina@bsu.edu.ru.

The role of chemokine genes in the development of arterial hypertension in patients with chronic glomerulonephritis

O.N. Novakova, I.A. Yushina, E.V. Nekipelova, M.I. Churnosov,
I.V. Batlutskaya, N.I. Zhernakova

Belgorod State University, Belgorod, Russian Federation

Objective: to study the association of genetic polymorphisms of chemokines (+1931A/T CCL4, A/G CXCL11 (rs4512021), -403A/G CCL5, C/G CCL2 (rs2857657), -801G/A CXCL12) with arterial pressure in patients with chronic glomerulonephritis. **Materials and methods:** the study group comprised 700 people, including 238 patients with chronic glomerulonephritis and 462 controls. When assessing the level of blood pressure, the patients were divided into three groups: with arterial pressure less than 140/90 mm Hg - 84 patients, with arterial pressure from 140/90 to 159/100 mm Hg - 96 patients with arterial pressure more than 160/110 mm Hg - 52 patients. The material for the study was DNA samples isolated from whole venous blood by the phenol-chloroform extraction method. The analysis of the studied polymorphisms was carried out by the method of detection of Taq-Man probes by means of real-time PCR. **Results:** it was found that a high level of diastolic blood pressure in patients with chronic glomerulonephritis is associated with the molecular-genetic markers GG and CG CCL2 (rs2857657) ($p=0,014$), the risk factor for the development of severe arterial hypertension during the disease is the allele A CXCL11 (rs4512021) ($p=0,04$, OR=1,65). **Conclusion:** new data on the involvement of A/G CXCL11 (rs4512021) and C/G CCL2 (rs2857657) polymorphisms of chemokine genes in the development of arterial hypertension in patients with chronic glomerulonephritis of the Central Chernozem Region of Russia have been revealed.

Key words: chronic glomerulonephritis, genetic polymorphism, chemokines, arterial hypertension.

For citation: Novakova O.N., Yushina I.A., Nekipelova E.V., Churnosov M.I., Batlutskaya I.V., Zhernakova N.I. The role of chemokine genes in the development of arterial hypertension in patients with chronic glomerulonephritis. *Medical Herald of the South of Russia*. 2017;8(3):71-77. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2017-8-3-71-77

Corresponding author: Novakova Olga Nikolaevna, litovkina@bsu.edu.ru.

Введение

Хронический гломерулонефрит (ХГН) — это мультифакториальное генетически обусловленное иммуно-опосредованное заболевание почечных клубочков, которое сопровождается развитием почечной недостаточности, артериальной гипертензии, а также может приводить к смертности от хронической почечной недостаточности [1].

В настоящее время активно изучается вовлеченность генетической компоненты в формирование, развитие и прогрессирование почечных патологий, в том числе и хронического гломерулонефрита [2]. В нефрологии в качестве кандидатных генов преимущественно рассматриваются гены ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, системы синтеза эндотелием, а также гены интегральных мембранных белков, факторов некроза опухоли, интерлейкинов [1, 2]. Как свидетельствуют данные литературы [3], важное значение в развитии ХГН отводится хемокинам, активация которых происходит после запуска цепи иммуно-воспалительных реакций. Хемокины контролируют миграцию различных видов лейкоцитов, имеющих к ним рецепторы из кровяного русла в ткани, очаги воспаления, аутоиммунного процесса, участвуют в активации и дифференциации лейкоцитов, ангиогенезе, фиброгенезе. В конечном итоге данные процессы неизменно могут стать причиной нарушения нормального функционирования почечной ткани, её склерозированию [4]. В связи с этим гены хемокинов могут быть рассмотрены в качестве потенциальных генов-кандидатов ХГН [5]. Анализ имеющихся литературных данных позволяет отметить, что значение генетических факторов хемокинов в развитии почечных патологий, в том числе и хронического гломерулонефрита, к настоящему времени изучено не достаточно, результаты проводимых научных исследований представлены, в основном, в иностранных источниках [6, 7], а в Российской Федерации такие работы очень малочисленны и фрагментарны [8].

Следует заметить, что хронический гломерулонефрит чаще, чем другие заболевания почек, приводит к развитию артериальной гипертензии (АГ) [2]. Среди больных с почечной формой АГ эта патология выявляется более чем у 40% пациентов [9]. Взаимоотношения АГ и поражения почек носят многогранный характер. АГ может быть как причиной, так и следствием патологии почек [10]. Среди широкого спектра генов-кандидатов АГ выделяют также гены хемокинов [11]. В доступной отечественной и зарубежной литературе отсутствуют сведения об ассоциациях полиморфных маркеров хемокинов с уровнем артериального давления у больных ХГН.

Цель исследования — изучение ассоциаций генетических полиморфизмов хемокинов (+1931A/T CCL4, A/G CXCL11 (rs4512021), -403A/G CCL5, C/G CCL2 (rs2857657), -801G/A CXCL12) с показателями артериального давления у больных хроническим гломерулонефритом.

Материалы и методы

Объем исследуемой выборки составил 700 человек: 238 больных хроническим гломерулонефритом и 462

индивидуума контрольной группы. Формирование выборки больных и контроля осуществлялось сплошным методом в период с 2009 по 2011 гг. В них были включены лица русской национальности, являющиеся уроженцами Центрального Черноземья РФ и не состоящие в родстве между собой. Исследуемые группы больных ХГН и контроля сопоставимы по полу, возрастным характеристикам, месту рождения и национальности. Пациенты включались в соответствующую группу больных только после установления диагноза заболевания, подтвержденного с помощью клинических и лабораторно-инструментальных методов обследования. Клинико-лабораторное обследование пациентов проводилось на базе отделения нефрологии Белгородской областной клинической больницы Святителю Иоасафа. Все пациенты подписали информированное согласие о включении в исследование и использовании полученных данных. В работе с обследуемыми лицами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации. В группу контроля включались индивидуумы без заболеваний почек и артериальной гипертензии.

Длительность заболевания с момента установления диагноза ХГН составила в среднем $11,1 \pm 9,38$ лет. Артериальное давление (АД) измерялось в утренние часы, в положении больного сидя не менее 3 раз с расчетом среднего значения систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД). При оценке уровня АД в течение заболевания больные были условно разделены на три группы: больные с АД < 140/90 мм рт.ст., АД от 140/90 до 159/100 мм рт.ст., АД > 160/110 мм рт.ст.

Материалом для исследования послужили образцы ДНК, выделенные из цельной венозной крови методом фенольно-хлороформной экстракции, взятой из локтевой вены пробанда. Выделенную ДНК использовали для проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР) синтеза ДНК с использованием стандартных олигонуклеотидных праймеров и зондов. Последующий анализ полиморфизмов проводился методом детекции Taq-Map зондов с помощью real-time ПЦР.

Расчет фенотипических и генных частот проводили стандартными методами. Для сравнения частот аллелей и генотипов между различными группами использовали критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. Вычисления производили в таблицах сопряженности 2x2, статистические расчеты осуществлялись с использованием программы «STATISTICA 8.0». Сравнение исследуемых групп больных по уровням артериального давления (САД и ДАД) проводили с помощью критерия Манна-Уитни, для описания использовали медиану (Me) и интерквартильный размах (Q25-Q75). Функциональное значение генетических полиморфизмов хемокинов, вовлеченных в развитие артериальной гипертензии у больных ХГН, оценивали с помощью онлайн сервиса HaploReg (v.4.1.) (<http://compbio.mit.edu/HaploReg>).

Результаты

Всем больным ХГН и индивидуумам контрольной группы проведено типирование пяти молекулярно-генетических маркеров хемокинов: регулятора активности

нормальной экспрессии Т-клеток (-403G/A CCL5), фактора стимулятора роста предшественников β -клеток (-801G/A CXCL12), моноцитарного хемоаттрактантного протеина 1 (C/G CCL2, rs2857657), интерферон индуцибельного α хемоаттрактанта Т-клеток (A/G CXCL11, rs4512021), макрофагального воспалительного протеина 1 β (+1931A/T CCL4).

Исследование частот генотипов изучаемых полиморфных маркеров генов показало, что для всех изученных локусов в группе больных ХГН и в контрольной выборке эмпирическое распределение генотипов соответствует теоретически ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга ($p > 0,05$).

Результаты изучения ассоциаций молекулярно-генетических маркеров с показателями артериального давления у больных хроническим гломерулонефритом представлены в табл. 1 и на рис. 1. При сравнительном анализе частот генотипов рассматриваемых полиморфизмов генов хемокинов среди больных ХГН с разным уровнем артериального давления выявлена более высокая распространенность генотипа +1931 AT CCL4 у пациентов с давлением 140/90 – 159/109 мм рт.ст. (51,11%) и наибольшая частота генотипа AA CXCL11 (rs 4512021) среди больных с тяжелой артериальной гипертензией (44,44%). Однако данные различия не достигли статистически значимого уровня ($p > 0,05$) (табл.1).

Изучение распределения аллелей среди пациентов с разными показателями артериального давления и контрольной группой позволило установить следующие статистически достоверные различия. У больных с тяжелой артериальной гипертензией (артериальное давление 160/110 и более мм рт.ст.) концентрация аллеля А CXCL11 составляет 68,78% и является наибольшей как в сравнении с контрольной группой (56,04%, OR=1,65 95% CI 1,02-2,69, $\chi^2=4,13$, $p=0,04$), так и в сравнении с пациентами с нормальным и умеренно-повышенным артериальным давлением (56,36 – 60,62%). Полученные данные позволяют заключить, что генетический маркер А CXCL11 (rs 4512021) является фактором риска развития тяжелой АГ при хроническом гломерулонефрите.

Далее был проведен сравнительный анализ уровней систолического и диастолического артериального давления у больных ХГН в зависимости от генотипов изучаемых локусов. В связи с тем, что в нашем исследовании распределение САД и ДАД, оцененное с помощью критерия Шапиро-Уилка, не соответствовало закону нормального распределения ($p < 0,05$), поэтому для описания рассматриваемых количественных показателей применяли медиану (Me) и интерквартильный размах (Q25-Q75), а при сравнении индивидуумов с разными генотипами по этим показателям использовали непараметрический метод – критерий Манна-Уитни [12]. Установлено, что у индивидуумов с генетическими маркерами GG и CG CCL2 (rs 2857657) медиана диастолического артериального давления составила 100,00 мм рт.ст. (Q25 -100,00 мм рт.ст., Q75 – 100,00 мм рт.ст.) и была достоверно выше соответствующих показателей у пациентов с генотипом CC CCL2 (Me – 80,00 мм рт.ст., Q25-Q75 80,0 - 100,00 мм рт.ст., $p=0,014$) (рис.1). Таким образом, генетические варианты GG и CG CCL2 (rs 2857657) яв-

ляются факторами риска развития артериальной гипертензии (повышение уровня диастолического артериального давления) у больных ХГН.

С помощью онлайн сервиса HaploReg (v.4.1.) (<http://compbio.mit.edu/HaploReg>) оценено функциональное значение генетических полиморфизмов хемокинов rs4512021 и rs2857657, вовлеченных в развитие артериальной гипертензии у больных хроническим гломерулонефритом. Установлено, что полиморфный локус rs2857657, находящийся в интроне гена CCL2, имеет важное функциональное значение в организме – он маркирует промотор гистонов в 17 тканях (в правом предсердии и желудочке сердца, эндотелии сосудов и др.) и энхансер гистонов в 6 тканях, находится в регионе гиперчувствительности к DNазе, входит в состав 6 мотивов ДНК (BCL, Nanog, Pax-5, RXRA, STAT, TATA), взаимодействующих с регуляторными белками. Аллель G данного полиморфизма связан с более высокой аффинностью регуляторных мотивов ДНК Nanog (различия в показателе Position Weight Matrix (PWM) для данного аллеля G и альтернативного ему аллеля C составляет +2,0), тогда как аллель C связан с повышенной аффинностью регуляторных мотивов ДНК BCL (PWM=-4,7), Pax-5 (PWM=-12,0), RXRA (PWM=-5,8), STAT (PWM=-12,0) и TATA (PWM=-2,7).

Генетический полиморфизм rs4512021, локализованный в интроне гена CXCL11, входит в состав 2 регуляторных мотивов ДНК – Maf и Nrf-2, и имеет существенное значение в регуляции экспрессии (выявлен его значимый экспрессионный потенциал в 55 различных тканях и органах). Аллель А данного локуса обуславливает повышенную аффинность регуляторного мотива Nrf-2 (PWM=+1,0), а альтернативный ему аллель связан с повышенной аффинностью регуляторного мотива Maf (PWM=-0,6). Генетический полиморфизм rs4512021 значимо ассоциирован с уровнем экспрессии генов CXCL10 ($p=1,01E-20$) и CXCL9 ($p=0,003$) в крови, NAAA (N-ацетиланоламин ацид амидаза) в крови ($p=9,81E-198$), сердце ($p=2,73E-06$), аорте ($p=5,27E-15$), коронарных артериях ($p=2,67E-09$) и других органах и тканях.

Обсуждение

На сегодняшний день обоснована важность клинической оценки уровня артериального давления у нефрологических больных в нескольких аспектах, позволяющих оценить артериальную гипертензию как первое проявление поражения почек, показатель активности патологического процесса в почках, фактор прогрессирования их поражения [10]. Кроме того, артериальная гипертензия играет важную роль как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений у нефрологических больных [4]. Анализ течения артериальной гипертензии, учитывающий указанные аспекты, позволяет своевременно обнаружить нефропатию как причину артериальной гипертензии, мониторировать активность патологического процесса, оценить адекватность проводимой терапии, а также определить риск необратимого ухудшения функции почек. Значимая роль гемодинамических наруше-

Таблица/Table 1

Сравнительный анализ частот генотипов полиморфных маркеров генов хемокинов у больных ХГН в зависимости от уровня артериального давления в течении заболевания
Comparative analysis of frequencies of genotypes of polymorphic markers of chemokine genes in patients with CGN, depending on the level of arterial pressure in the course of the disease

Полиморфизм/ Polymorphism		Контрольная группа/ Control group		Уровень артериального давления мм рт.ст./ Blood pressure level, mmHg								
Локус/ Locus	Генотип/ Genotype			<140/90 (n=84)			140/90-159/109 (n=96)			>160/110 (n=52)		
		n	%	n	%	$\chi^2(p)$	n	%	$\chi^2(p)$	n	%	$\chi^2(p)$
+1931 A/T CCL4	+1931TT	31	6,87	3	3,75	2,32(0,12)	8	8,89	0,01(1,00)	3	6,06	0,16(0,68)
	+1931AT	184	40,80	33	41,25	0,01(1,00)	46	51,11	2,86(0,09)	18	36,06	0,26(0,61)
	+1931AA	236	52,3	44	55,00	0,10(0,75)	36	40,00	4,08(0,04)	29	58,00	0,38(0,54)
A/G CXCL11 (rs4512021)	AA	142	31,70	18	37,73	0,01(1,00)	30	37,50	0,77(0,38)	20	44,44	2,43(0,11)
	AG	217	48,55	26	41,27	0,01(0,97)	37	46,25	0,06(0,79)	21	46,67	0,01(0,93)
	GG	88	19,69	11	20,00	0,01(1,00)	13	16,25	0,31(0,67)	4	8,89	2,46(0,12)
-403G/A CCL5	-403GG	286	67,29	40	77,42	0,22(0,64)	53	65,44	0,22(0,64)	30	66,67	0,01(1,00)
	-403GA	126	29,65	16	28,58	0,01(0,99)	25	30,86	0,01(0,99)	14	31,11	0,01(1,00)
	-403AA	13	3,06	0	0	0,78(0,38)	3	3,70	0,78(0,38)	1	2,22	0,01(0,97)
-801G/A CXCL12	-801GG	313	68,34	56	69,12	0,09 (0,19)	61	68,54	0,09 (0,19)	35	70,00	0,01 (0,95)
	-801GA	113	29,04	23	28,40	0,12 (0,15)	25	28,09	0,12 (0,15)	11	24,00	0,01 (0,91)
	-801AA	12	2,62	2	2,46	0,01 (0,36)	3	3,37	0,01 (0,36)	3	6,00	0,69 (0,40)

ний (в том числе проявляющихся артериальной гипертензией) в прогрессировании нефропатий подтверждается также результатами многих исследований [10].

Гены хемокинов традиционно привлекают внимание исследователей. Однако результаты молекулярно-генетических исследований хронического гломерулонефрита разных авторов часто различаются и не дают однозначного ответа на вопрос о патогенетической роли отдельных полиморфизмов генов хемокинов [5-8].

Проведено исследование ассоциаций генов хемокинов с уровнем артериального давления у больных ХГН. Установлено, что аллель А гена CXCL11 (rs 4512021) ассоциирован с повышенным уровнем артериального давления у больных ХГН. Выявленную взаимосвязь данных генетических вариантов с уровнем АД у больных ХГН можно пояснить с позиций их медико-биологических эффектов. Известно, что определенные аллельные варианты генов (как правило, это «мутантные» аллели) обу-

словливают повышенную продукцию соответствующих цитокинов, что клинически будет проявляться и более выраженными их медико-биологическими эффектами. Согласно литературным данным, наблюдается более высокая концентрация CXCL11 в крови у лиц с хронической болезнью почек (ХБП) 4 и 5 стадий по сравнению со здоровыми лицами и пациентами, имеющими 1-3 стадии ХБП [13]. Интерферон индуцибельный α -хемоаттрактант Т-клеток является важнейшим хемотаксическим фактором для Т-лимфоцитов, активирует Th1CD4 Т-клетки, NK клетки, моноциты в очаге воспаления [14], что может играть важную роль в поддержании хронического воспалительного процесса в почке, обуславливая развитие тяжелой артериальной гипертензии. Следует отметить, что в отечественных в зарубежных исследованиях не представлены данные об ассоциациях полиморфизма А/Г гена CXCL11 (rs4512021) с показателями артериального давления у больных ХГН.

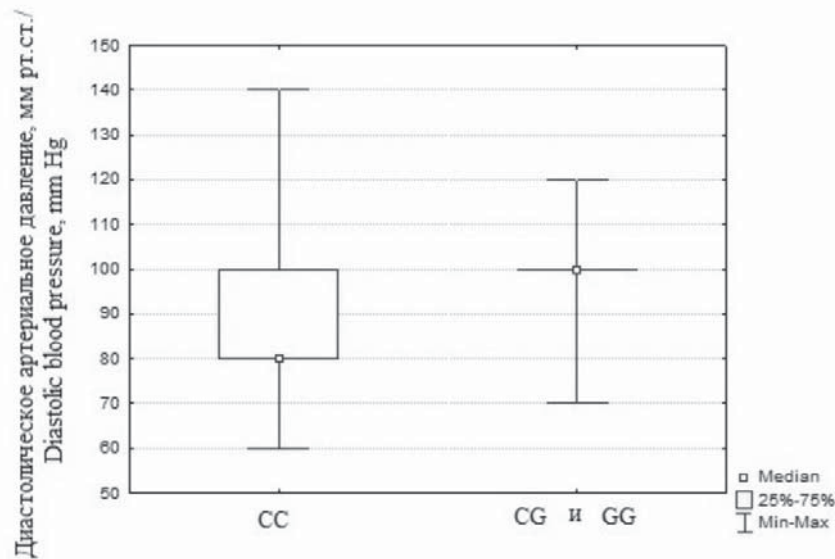


Рисунок 1. Ассоциации генетического полиморфизма C/G CCL2 (rs 2857657) с уровнем диастолического артериального давления у больных хроническим гломерулонефритом.

Figure 1. Associations of genetic polymorphism C/G CCL2 (rs 2857657) with the level of diastolic blood pressure in patients with chronic glomerulonephritis

В проведённом исследовании также выявлено, что генотипы GG и CG локуса CCL2 (rs 2857657) взаимосвязаны с более высоким уровнем диастолического артериального давления у больных ХГН. В некоторых исследованиях показано повышение уровня моноцитарного хемоаттрактантного протеина 1 в плазме крови и моче при различных почечных патологиях [15,16]. Значимые ассоциации полиморфного генетического маркера -2518 A/G CCL2 установлены с хронической почечной недостаточностью, диабетической нефропатией, системной красной волчанкой [17-19]. Следует отметить, что в имеющихся литературных источниках отсутствуют сведения о взаимосвязях локуса C/G CCL2 (rs2857657) с хроническим гломерулонефритом. Выявленные ассоциации можно пояснить со следующих позиций. Моноцитарный хемоаттрактантный протеин 1 (CCL2), повышая хемотаксическую активность моноцитов и Т-лимфоцитов, индуцируя их прилипание к сосудистой стенке и стимулируя продукцию провоспалительных цитокинов [16], играет важную роль в развитии воспалительных реакций в организме и в том числе в почках. При этом конечным итогом воспалительного процесса в почках является склероз

гломерул и фиброз интерстициальной ткани [15], что будет определять и развитие артериальной гипертензии при ХГН [9, 10].

Заключение

Таким образом, в рамках настоящей работы установлена взаимосвязь полиморфных маркеров генов хемокинов с показателями артериального давления у больных ХГН. В результате проведенного исследования выявлено, что высокий уровень диастолического артериального давления у больных хроническим гломерулонефритом ассоциирован с молекулярно-генетическими маркерами GG и CG CCL2 (rs 2857657) ($p=0,014$), фактором риска развития выраженной артериальной гипертензии в течение заболевания служит аллель A CXCL11 (rs 4512021) (OR=1,65).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Buraczynska M., Ksiazek P., Wacinski P., Zukowski P., Dragan M., Bednarek-Skublewska A. Complement receptor 1 gene polymorphism and cardiovascular disease in dialyzed end-stage renal disease patients. // *Hum Immunol.* – 2010. – Vol.71(9). – P. 878-82. doi: 10.1016/j.humimm.2010.06.001
2. Litovkina O., Nekipelova E., Dvornyk V., Polonikov A., Efremova O., Zhernakova N. et al. Genes involved in the regulation of vascular homeostasis determine renal survival rate in

REFERENCES

1. Buraczynska M., Ksiazek P., Wacinski P., Zukowski P., Dragan M., Bednarek-Skublewska A. Complement receptor 1 gene polymorphism and cardiovascular disease in dialyzed end-stage renal disease patients. *Hum Immunol.* 2010;71(9):878-82. doi: 10.1016/j.humimm.2010.06.001.
2. Litovkina O., Nekipelova E., Dvornyk V., Polonikov A., Efremova O., Zhernakova N, et al. Genes involved in the regulation of vascular homeostasis determine renal survival rate in patients

- patients with chronic glomerulonephritis. // *Gene*. – 2014. – Vol. 546(1). – P. 112-6. doi: 10.1016/j.gene.2014.04.020
- Anders H.J., Sayyed S.A., Vielhauer V. Questions about chemokine and chemokine receptor antagonism in renal inflammation. // *Nephron. Exp. Nephrol.* – 2010. – Vol. 114(2). – P. 33-38. doi: 10.1159/000254389
 - Хван М.А. Медиаторы воспаления при остром повреждении почек (Обзор литературы). // *Нефрология и диализ*. – 2013. – Т. 15, №2. – С. 106-115.
 - Chow F.Y., Nikolic-Paterson D.J., Ma F.Y., Ozols E., Rollins B.J., Tesch G.H. Monocyte chemoattractant protein-1-induced tissue inflammation is critical for the development of renal injury but not type 2 diabetes in obese db/db mice. // *Diabetologia*. – 2007. – Vol. 50(2). – P. 471-480. doi: 10.1007/s00125-006-0497-8
 - Piotrowski P., Lianeri M., Gasik R., Roszak A., Olesińska M., Jagodziński P.P. Monocyte chemoattractant protein-1 -2518 A/G single nucleotide polymorphism might be associated with renal disease and thrombocytopenia of SLE. // *J Biomed Biotechnol.* – 2010. – Vol. 2010. – P. 130265. doi: 10.1155/2010/130265.
 - Bagci B., Bagci G., Candan F., Ozdemir O., Sezgin I. The protective effect of MCP-1 -2518 A>G promoter polymorphism in Turkish chronic renal failure patients requiring long-term hemodialysis. // *Int Urol Nephrol.* – 2015. – Vol. 47(3). – P. 551-6. doi: 10.1007/s11255-015-0922-3
 - Юшина И.А. Некоторые результаты молекулярно-генетического исследования больных хроническим гломерулонефритом // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2010. – Т. 17, № 2. – С. 134-135.
 - Rudemiller N.P., Crowley S.D. The role of chemokines in hypertension and consequent target organ damage. // *Pharmacol Res.* – 2017. – Vol. 119. – P. 404-411. doi: 10.1016/j.phrs.2017.02.026
 - Чихладзе Н.М., Чазова И.Е. Артериальная гипертензия и почки. // *Consilium Medicum*. – 2015. – Т. 17, № 10. – С. 8-12.
 - Singh M., Singh A.K., Pandey P. Molecular genetics of essential hypertension. // *Clin Exp Hypertens.* – 2016. – Vol. 38(3). – P. 268-77. doi: 10.3109/10641963.2015.1116543
 - Реброва О.Ю. *Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA*. – М.: Медиасфера, 2006.
 - Leberz-Eichinger D., Klaus D.A., Reiter T., Horl W.H., Haas M., Ankersmit H.J. et al. Increased chemokine excretion in patients suffering from chronic kidney disease. // *Transl Res.* – 2014. – Vol. 164(6). – P. 433-43. doi: 10.1016/j.trsl.2014.07.004
 - Teramoto K., Negoro N., Kitamoto K., Iwai T., Iwao H., Okamura M. et al. Microarray analysis of glomerular gene expression in murine lupus nephritis. // *J Pharmacol Sci.* – 2008. – Vol. 106(1). – P. 56-67.
 - Moledina D.G., Isguven S., McArthur E., Thiessen-Philbrook H., Garg A.X., Shlipak M. et al. Plasma Monocyte Chemoattractant Protein-1 Is Associated With Acute Kidney Injury and Death After Cardiac Operations. // *Ann Thorac Surg.* – 2017. – Vol. 4975(16). P. 31753-2. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.11.036
 - Raza A., Firasat S., Khaliq S., Khan A.R., Mahmood S., Aziz T. et al. Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1/CCL2) Levels and Its Association with Renal Allograft Rejection. // *Immunol Invest.* – 2017. – Vol. 46(3). – P. 251-262. doi: 10.1080/08820139.2016.1248559
 - Su N., Li H.Y., Huang M.F., Jiang Z.P., Zhou T.B. Association of monocyte chemoattractant protein-1 2518G/A gene polymorphism with diabetic nephropathy risk. // *J Recept Signal Transduct Res.* – 2014. – Vol. 35(1). – P. 94-97. doi: 10.3109/10799893.2014.936458
 - with chronic glomerulonephritis. *Gene*. 2014;546(1):112-6. doi: 10.1016/j.gene.2014.04.020
 - Anders HJ, Sayyed SA, Vielhauer V. Questions about chemokine and chemokine receptor antagonism in renal inflammation. *Nephron. Exp. Nephrol.* 2010;114(2):33-38. doi: 10.1159/000254389
 - Khvan MA. Mediators of inflammation in acute kidney damage (Review of the literature). *Nefrologiya i dializ.* 2013;15(2):106-115. (in Russ).
 - Chow FY, Nikolic-Paterson DJ, Ma FY, Ozols E, Rollins BJ, Tesch GH. Monocyte chemoattractant protein-1-induced tissue inflammation is critical for the development of renal injury but not type 2 diabetes in obese db/db mice. *Diabetologia.* 2007;50(2):471-480. doi: 10.1007/s00125-006-0497-8
 - Piotrowski P, Lianeri M, Gasik R, Roszak A, Olesińska M, Jagodziński PP. Monocyte chemoattractant protein-1 -2518 A/G single nucleotide polymorphism might be associated with renal disease and thrombocytopenia of SLE. *J Biomed Biotechnol.* 2010;2010:130265. doi: 10.1155/2010/130265
 - Bagci B, Bagci G, Candan F, Ozdemir O, Sezgin I. The protective effect of MCP-1 -2518 A>G promoter polymorphism in Turkish chronic renal failure patients requiring long-term hemodialysis. *Int Urol Nephrol.* 2015;47(3):551-6. doi: 10.1007/s11255-015-0922-3
 - Yushina IA. Some results of molecular-genetic study of patients with chronic glomerulonephritis. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii.* 2010;17(2):134-135. (in Russ).
 - Rudemiller NP, Crowley SD. The role of chemokines in hypertension and consequent target organ damage. *Pharmacol Res.* 2017;119:404-411. doi: 10.1016/j.phrs.2017.02.026
 - Chikhladze NM, Chazova IE. Arterial hypertension and kidneys. *Consilium Medicum.* 2015;17(10): 8-12. (in Russ).
 - Singh M, Singh A, Pandey P. Molecular genetics of essential hypertension. *Clin Exp Hypertens.* 2016;38(3):68-77. doi: 10.3109/10641963.2015.1116543
 - Rebrova OYu. *Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA software package.* Moscow: Media Sfera; 2006. (In Russ).
 - Leberz-Eichinger D, Klaus DA, Reiter T, Horl WH, Haas M, Ankersmit HJ et al. Increased chemokine excretion in patients suffering from chronic kidney disease. *Transl Res.* 2014;164(6):433-43. doi: 10.1016/j.trsl.2014.07.004
 - Teramoto K, Negoro N, Kitamoto K, Iwai T, Iwao H, Okamura M et al. Microarray analysis of glomerular gene expression in murine lupus nephritis. *J Pharmacol Sci.* 2008;106(1):56-67.
 - Moledina DG, Isguven S, McArthur E, Thiessen-Philbrook H, Garg AX, Shlipak M et al. Plasma Monocyte Chemotactic Protein-1 Is Associated With Acute Kidney Injury and Death After Cardiac Operations. *Ann Thorac Surg.* 2017;4975(16):31753-2. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.11.036
 - Raza A, Firasat S, Khaliq S, Khan AR, Mahmood S, Aziz T. et al. Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1/CCL2) Levels and Its Association with Renal Allograft Rejection. *Immunol Invest.* 2017;46(3):251-262. doi: 10.1080/08820139.2016.1248559
 - Su N, Li HY, Huang MF, Jiang ZP, Zhou TB. Association of monocyte chemoattractant protein-1 2518G/A gene polymorphism with diabetic nephropathy risk. *J Recept Signal Transduct Res.* 2014;35(1):94-97. doi: 10.3109/10799893.2014.936458
 - Malafronte P, Vieira JM, Pereira AC, Krieger JE, Barros RT, Woronik V. Association of the MCP-1_2518 A/G polymorphism and no association of its receptor CCR2_64 V/I polymorphism with lupus nephritis. *J Rheumatol.* 2010;37(4):776-782. doi: 10.3899/jrheum.090681

18. Malafronte P, Vieira J.M., Pereira A.C., Krieger J.E., Barros R.T., Woronik V. Association of the MCP-1_2518 A/G polymorphism and no association of its receptor CCR2_64 V/I polymorphism with lupus nephritis. // *J Rheumatol.* – 2010. – Vol. 37(4). – P. 776–782. doi: 10.3899/jrheum.09068
19. Bagci B., Bagci G., Candan F., Ozdemir O., Sezgin I. The protective effect of MCP-1 -2518 A>G promoter polymorphism in Turkish chronic renal failure patients requiring long-term hemodialysis. *Int Urol Nephrol.* – 2015. – Vol. 47(3). P. 551-6. doi: 10.1007/s11255-015-0922-3.
19. Bagci B, Bagci G, Candan F, Ozdemir O, Sezgin I. The protective effect of MCP-1 -2518 A>G promoter polymorphism in Turkish chronic renal failure patients requiring long-term hemodialysis. *Int Urol Nephrol.* 2015;47(3):551-6. doi: 10.1007/s11255-015-0922-3

Информация об авторе

Новакова Ольга Николаевна, к.б.н., старший преподаватель, кафедра медико-биологических дисциплин медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85. Тел (4722)30-13-83. E-mail: litovkina@bsu.edu.ru.

<http://orcid.org/0000-0003-2700-1284>

Юшина Инна Алексеевна, к.б.н., старший преподаватель, кафедра медико-биологических дисциплин медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85. Тел (4722)30-13-83. E-mail: yushina@bsu.edu.ru

Некипелова Елена Васильевна, к.м.н., доцент, кафедра медико-биологических дисциплин медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85. Тел (4722)30-13-83. E-mail: nefrokb@mail.ru.

Чурносков Михаил Иванович, профессор, д.м.н., заведующий кафедрой медико-биологических дисциплин, кафедра медико-биологических дисциплин медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85. Тел (4722)30-13-83. E-mail: churnosov@bsu.edu.ru. <http://orcid.org/0000-0003-1254-6134>

Батлуцкая Ирина Витальевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой биотехнологии и микробиологии, кафедра биотехнологии и микробиологии института инженерных технологий и естественных наук ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85. Тел (4722)30-11-67. E-mail: bat@bsu.edu.ru

Жернакова Нина Ивановна, профессор, д.м.н., руководитель направления «Лечебное дело и педиатрия», медицинский институт ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85. Тел (4722)30-14-13. E-mail: zhernakova@bsu.edu.ru

Information about the author

Olga N. Novakova - Lecturer, Ph.D., Department of Medical and Biological Disciplines, Medical Institute, Belgorod State University, Russia, 308015, Belgorod, Pobedy str. 85. Phone (4722)30-13-83. E-mail: litovkina@bsu.edu.ru. <http://orcid.org/0000-0003-2700-1284>

Inna A. Yushina - Senior Lecturer, Ph.D., Department of Medical and Biological Sciences, Medical Institute, Belgorod State University, Russia, 308015, Belgorod, Pobedy str. 85. Phone (4722)30-13-83. E-mail: yushina@bsu.edu.ru

Elena V. Nekipelova - Associate Professor, Ph.D., Department of Biomedical Disciplines, Medical Institute, Belgorod State University, Russia, 308015, Belgorod, Pobedy str. 85. Phone (4722)30-13-83. E-mail: nefrokb@mail.ru.

Mikhail I. Churnosov - Head of the Department of Medical and Biological Sciences, Professor, MD, Department of Biomedical Disciplines, Medical Institute, Belgorod State University, Russia, 308015, Belgorod, Pobedy str. 85. Phone (4722)30-13-83. E-mail: churnosov@bsu.edu.ru. <http://orcid.org/0000-0003-1254-6134>

Irina V. Batlutskaya - Head of the Department of Biotechnology and Microbiology, Professor, MD, Department of Biotechnology and Microbiology, Institute of Engineering Technologies and Natural Sciences, Belgorod State University, Russia, 308015, Belgorod, Pobedy str. 85. Phone (4722)30-11-67. E-mail: bat@bsu.edu.ru

Nina I. Zhernakova - Head of the «Medicine and Pediatrics», Professor, MD, Medical Institute, Belgorod State University, Russia, 308015, Belgorod, Pobedy str. 85. Phone (4722)30-14-13. E-mail: zhernakova@bsu.edu.ru

Получено/Received: 04.05.2017

Принято к печати / Accepted: 22.05.2017