

Характеристика полиморфных маркеров генов эндотелиальной дисфункции при вторичных нефропатиях у детей с ревматическими заболеваниями

Г. К. Карымова, <https://orcid.org/0000-0001-5073-7519>, wadim2@mail.ru

И. В. Зорин, <https://orcid.org/0000-0001-7948-6661>, zorin2000@yandex.ru

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Оренбургский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 460014, Россия, Оренбург, ул. Советская, 6

Резюме

Введение. Проблеме диагностики вторичных поражений почек, ассоциированных с ревматическими заболеваниями у детей, уделяется особое внимание в педиатрии. При этом раннее выявление ренального поражения у детей с ревматическими заболеваниями по-прежнему представляет трудности.

Цель работы. Поиск критериев ранней диагностики вторичных нефропатий при ревматических заболеваниях у детей остается актуальным на современном этапе. В современной литературе широко обсуждается роль идентифицированных генов-кандидатов, мутации которых ответственны за развитие вторичных нефропатий у детей. Актуальным представляется оценка взаимосвязи потенциальных ассоциаций мутаций и аллельного полиморфизма генов с клинико-параклиническими вариантами патологии почек у детей с ревматическими заболеваниями. Изучение генетических факторов формирования нефропатии у детей с ревматическими заболеваниями необходимо для выделения группы пациентов высокого риска по развитию вторичных нефропатий. Выявление генетических факторов формирования нефропатии у детей с ревматическими заболеваниями позволит повысить эффективность диагностики патологии почек, так как носительство значимых генов или полиморфных аллелей влияет на формирование и течение заболевания, что имеет высокую теоретическую и практическую значимость.

Материалы и методы. В статье представлены данные проведенного исследования полиморфизма генов фолатного цикла – метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) *A1298C*, *C677T*, метионинсинтазы (MTR) *A2756G*, метионинсинтазы редуктазы (MTRR) *A66G*, эндотелина-1 (EDN1) *G7244T*, *EDN1 G7000A rs1800629* и фактора некроза опухоли- α (TNF- α *G4682A*) у 124 пациентов с ревматическими заболеваниями.

Результаты. Доказано, что у детей с ревматическими заболеваниями формирование вторичных нефропатий характеризуется повышением частоты гомозиготного генотипа CC гена MTHFR *A1298C rs1801131*, гомозиготного генотипа GG гена MTRR *A66G*, гомозиготного генотипа GG гена MTR *A2756G*, которые являются немодифицируемыми факторами риска вторичного поражения почек у детей с ревматическими заболеваниями.

Ключевые слова: полиморфизм генов, поражение почек, дети, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, геморрагический васкулит.

Для цитирования: Карымова Г. К., Зорин И. В. Характеристика полиморфных маркеров генов эндотелиальной дисфункции при вторичных нефропатиях у детей с ревматическими заболеваниями. Лечащий Врач. 2024; 2 (27): 12-16. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.2.002>

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Characteristics of polymorphic markers of endothelial dysfunction genes in secondary nephropathies in children with rheumatic diseases

Guzel K. Karymova, ORCID: 0000-0001-5073-7519, wadim2@mail.ru

Igor V. Zorin, ORCID: 0000-0001-7948-6661, zorin2000@yandex.ru

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 6 Sovetskaya str., Orenburg, 460014, Russia

Abstract

Background. The problem of diagnosing secondary kidney lesions associated with rheumatic diseases in children is given special attention in pediatrics. At the same time, early detection of renal lesions in children with rheumatic diseases is still difficult.

Objective. The purpose of the study: the search for criteria for the early diagnosis of secondary nephropathies in children with RH remains relevant at the present stage. The role of identified candidate genes whose mutations are responsible for the development of secondary nephropathies in children is widely discussed in modern literature. It is relevant to assess the relationship of potential associations of mutations and allelic polymorphism of genes with clinical and paraclinical variants of kidney pathology in children with rheumatic diseases. The study of genetic factors of nephropathy formation in children with rheumatic diseases is necessary to identify a group of patients at high risk for the development of secondary nephropathies. The identification of genetic factors in the formation of nephropathy in children with rheumatic diseases will increase the effectiveness of the diagnosis of kidney pathology, since the carriage of significant genes or polymorphic alleles affects the formation and course of the disease, which has high theoretical and practical significance.

Materials and methods. The article presents data from a study of polymorphism of folate cycle genes — methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) *A1298C*, *C677T*, methionine synthase (MTR) *A2756G*, methionine synthase reductase (MTRR) *A66G*, endothelin-1 (EDN1) *G7244T*, EDN1 *G7000A rs1800629* and tumor necrosis factor- α (TNF- α *G4682A*) у 124 patients with rheumatic diseases.

Results. It has been proven that an increase in the frequency of the homozygous CC genotype of the MTHFR *A1298C* gene, the homozygous GG genotype of the MTRR *A66G* gene, the homozygous GG genotype of the MTR *A2756G* gene in children with secondary nephropathies in nodular connective tissue diseases are non-modifiable risk factors and additional criteria for diagnosing secondary kidney damage in children with nodular connective tissue diseases.

Keywords: gene polymorphism, kidney damage, children, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, hemorrhagic vasculitis.

For citation: Karymova G. K., Zorin I. V. Characterization of polymorphic markers of endothelial dysfunction genes in secondary nephropathies in children with rheumatic diseases. Lechaschi Vrach. 2024; 2 (27): 12-16. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.2.002>

Conflict of interests. Not declared.

В последние годы достижения в области молекулярной генетики позволили выявить генетические факторы, оказывающие влияние на ход и развитие патологических процессов при поражении почек [1].

Существование генетической предрасположенности к заболеваниям почек подтверждается повышенным (в 3–9 раз) риском развития терминальной почечной недостаточности у пациентов с семейным анамнезом хронической болезни почек в сравнении с общей популяцией [2]. Согласно исследованию, проведенному И. А. Соболевой и ее коллегами в 2012 г., у трети пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ) было выявлено наличие наследственных факторов, связанных с почечной патологией [3].

При изучении влияния мутаций в генах, кодирующих ферменты фолатного цикла, на обмен гомоцистеина, было установлено, что наиболее значимое увеличение уровня гомоцистеина в крови наблюдается у пациентов с генетическими аномалиями в двух ферментах одновременно — метилентетрагидрофолатредуктазе (MTHFR — *C677T*) и метионинредуктазсинтазе (MTRR — *Ile22Met*) [4].

Генетическая вариабельность в гене MTHFR *C677T* приводит к повышению уровня гомоцистеина, что имеет существенное влияние на ускоренное прогрессирование нефропатий. Этот процесс наблюдается в более выраженной форме у пациентов с генотипами TT или CT, особенно при наличии взаимосвязей между генами системы гемо-

стаза и фолатного цикла [5]. Повышение концентрации гомоцистеина в крови систематически провоцирует возникновение состояний гиперкоагуляции в функционировании системы гемостаза. Это происходит благодаря усилению активности факторов, способствующих свертыванию крови, и подавлению механизмов, обеспечивающих ее нормальное состояние [6].

Доказано, что развивающаяся гипергомоцистеинемия способствует формированию и усилению нефросклероза [7].

Согласно данным Ж. В. Шуцкой и Н. Д. Савенковой, при наблюдении за детьми и подростками с сахарным диабетом (СД) было установлено, что у пациентов с генотипом TT гена MTHFR наблюдается более высокая частота развития диабетической нефропатии в сравнении с пациентами, обладающими генотипами CT и CC. Полученные результаты свидетельствуют о влиянии гомозиготного носительства полиморфизма *C677T* гена MTHFR (генотип TT) на предрасположенность к развитию диабетической нефропатии у пациентов с СД 1 типа [8].

Согласно исследованию, проведенному Е. Н. Борисовым и его коллегами в 2019 г., у пациентов с волчаночным нефритом мутации в гене MTHFR (*C677T*) статистически значимо чаще встречались при развитии высокого уровня протеинурии в рамках нефротического синдрома по сравнению с пациентами без мутантного аллеля этого гена. Отмечается, что у носителей мутантного аллеля гена

МТНFR (C677T) статистически значимо наблюдается меньшая пятилетняя и десятилетняя почечная выживаемость по сравнению с пациентами без данной мутации [9].

Л. В. Жданова и соавт. установили, что обладание гомозиготным вариантом полиморфизма генов, связанных с тромбофилией, сопровождается активацией воспалительного процесса в капиллярах клубочков почек, что ведет к развитию постваскулитного нефрита. Также было установлено, что развитие мочевого синдрома связано с комбинацией гомозиготных вариантов полиморфизма генов МТНFR и гена ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), а также с гомозиготным вариантом полиморфизма C677T гена МТНFR [10].

В исследовании А. В. Попа и его коллег (2015 г.) были изучены гены, связанные с тромбофилией у детей, страдающих типичной формой гемолитико-уремического синдрома (ГУС). Доказано, что уровень выраженности клинических проявлений и степень тяжести ГУС связаны с протромбиновым генотипом генов МТНFR, рецептора тромбоцитов для фибриногена (ITGB3), фибриногена (FGB) и PAI-1 [11].

Современные научные данные, полученные при исследовании механизмов прогрессирования нефропатий, подтверждают, что нарушения функции сосудистого эндотелия имеют важное патогенетическое значение [11]. Доказано, что эндотелиальная дисфункция играет главную роль в развитии интерстициального воспаления и фиброза при прогрессирующих формах поражения почек [12-14].

Установлено, что почечные артерии характеризуются высокой чувствительностью к эндотелину-1. Выявлено влияние эндотелина-1 на развитие и прогрессирование почечного интерстициального фиброза [15]. Доказано, что более высокий уровень артериального давления у пациентов с отягощенным семейным анамнезом по патологии почек связан с носительством аллеля Asn (Lys198Asn) гена эндотелина-1 (EDN1) [16].

Целью данного исследования было оценить полиморфные маркеры генов при вторичных нефропатиях у детей с ревматическими заболеваниями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен генетический анализ 124 пациентов с РЗ и детей контрольной группы (n = 30) в возрасте от 7 до 17 лет.

Основную группу составил 51 пациент со вторичным поражением почек при РЗ (16 детей с системной красной волчанкой, 18 — с ревматоидным артритом, 17 — с геморрагическим васкулитом) и 43 ребенка с РЗ без поражения почек.

Критерии включения детей в основную группу: наличие у ребенка вторичного поражения почек при РЗ (системной красной волчанке, ревматоидном артрите, геморрагическом васкулите), а также:

- условно здоровые пациенты в возрасте от 7 до 17 лет;
- добровольное информированное согласие родителей ребенка на участие в клиническом исследовании;
- отсутствие первичного заболевания почек.

Критерии исключения:

- отказ родителей от участия в клиническом испытании;
- наличие у ребенка первичного острого или хронического заболевания почек.

У всех детей с РЗ при вторичных поражениях почек специальными методами оценивали генетический профиль: определяли гены компонентов, вовлеченных в патогенез эндотелиальной дисфункции и нарушений цитокинового статуса — МТНFR (C677T, A1298C), МТR (2756A/G, A66G); фактора некроза опухоли-α — TNF-α (G4682A), EDN1 (G7244T, G7000A).

Материалом для молекулярно-генетического исследования явились образцы буккального эпителия. Забор биоматериала осуществлялся через 20-30 минут после еды. Тампон предварительно был промаркирован (имя, номер). Тампоном с нажимом протирали внутреннюю поверхность обеих щек (слизистую со стороны ротовой полости) в течение 15-30 секунд, вращая его вокруг оси. Важно именно протереть, чтобы тампон собрал достаточное количество клеток слизистой оболочки рта. После забора биоматериала тампон аккуратно помещали обратно в упаковку. Генотипирование проводилось методом аллель-специфической гибридизации в формате полимеразной цепной реакции (ПЦР) с флуоресцентной детекцией в режиме реального времени (TaqMan). Выделение ДНК из лейкоцитов крови проводилось с использованием комплекта реагентов для выделения ДНК «Проба ГС». ПЦР-амплификация ДНК выполнена для определения указанных выше полиморфизмов генов с использованием наборов, разработанных и произведенных научно-производственной компанией «Синтол». Молекулярно-генетическое исследование выполнено на детектирующем амплификаторе DTlite.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Нами проведен анализ распределения частот генотипов МТНFR C677T, МТR A2756G, МТНFR A1298C, МТRR A66G, EDN1 G7244T, EDN1 G7000A RS1800629, TNF G4682A с помощью таблицы сопряженности 2 × 2. Рассчитано отношение шансов (ОШ) с доверительным интервалом 95%. ОШ позволило оценить связь между развитием нефропатий у детей с РЗ и наследственной отягощенностью (табл.).

Анализ распределения частот генотипов и аллелей по полиморфному варианту генов МТНFR C677T, EDN1 G7244T, EDN1 G7000A RS1800629, TNF G4682A не выявил статистически значимых различий в сравниваемых группах пациентов (соответственно p = 0,068, p = 0,487, p = 0,673, p > 0,05).

Анализ распределения частот генотипов и аллелей по полиморфному варианту МТНFR A1298C rs1801131 выявил статистически значимые различия в сравниваемых группах пациентов (p = 0,001). Установлено, что частота мутантного аллеля С и гомозиготного по мутантному аллелю генотипа СС достоверно чаще отмечалась у детей со вторичными нефропатиями при РЗ по сравнению с детьми с РЗ без поражения почек (p < 0,001).

В результате сравнительного анализа распределения частот генотипов и аллелей по гену МТRR A66G было выявлено достоверное различие в исследуемых выборках по частоте гомозиготного генотипа GG у детей со вторичными нефропатиями при РЗ по сравнению с детьми с РЗ без поражения почек (p = 0,009).

В результате сравнительного анализа распределения частот генотипов и аллелей по гену МТR A2756G было выявлено достоверное различие в исследуемых выборках

Таблица. Распределение частот генотипов фолатного цикла, эндотелина-1 и ФНО-α у детей с ревматическими заболеваниями [таблица составлена авторами] / Frequency distribution of folate cycle, endothelin-1 and TNF-α genotypes in children with rheumatic diseases [table compiled by the authors]

Ген	Генотип	Дети с РЗ с ПП**		Дети с РЗ без ПП**		ОШ	(95% ДИ)	p
MTHFR C677T	CC	13	25,81%	12	28,13%	1,0		
	CT	15	29,03%	22	50,00%	0,6	0,1-2,2	p > 0,05
	TT	23	45,16%	9	21,88%	2,25	0,6-8,3	p > 0,05
MTR A2756G	AA	10	19,35%	20	45,45%	1,0		
	AG	16	32,26%	17	39,39%	1,9	0,5-6,7	p > 0,05
	GG	25	48,39%*	6	15,15%*	7,5	1,8-29,9	p < 0,05
MTHFR A1298C rs1801131	AA	8	16,13%	16	36,36%	1,00		
	AC	15	29,03%	22	51,52%	1,2	0,3-4,7	p > 0,05
	CC	28	54,84%*	5	12,12%	10,2*	2,2-46,09	p < 0,05
MTRR A66G	AA	6	12,90%	18	42,42%	1,0		
	AG	23	45,16%	20	45,45%	3,2	0,8-12,3	p > 0,05
	GG	22	41,94%*	5	12,12%*	11,37	2,3-55,12	p < 0,05
EDN1 G7244T	GG	23	45,16%	16	36,36%	1,0		
	GT	20	38,71%	25	57,58%	0,5	0,1-1,5	p > 0,05
	TT	8	16,13%	2	6,06%	2,14	0,3-13,12	p > 0,05
EDN1 G7000A RS1800629	GG	13	25,81%	18	42,42%	1,0		
	GA	23	45,16%	18	42,42%	1,75	0,5-5,48	p > 0,05
	AA	15	29,03%	6	15,15%	3,15	0,7-12,7	p > 0,05
TNF G4682A	GG	16	32,26%	16	36,36%	1,0		
	GA	22	41,94%	20	45,45%	1,04	0,3-3,19	p > 0,05
	AA	13	25,81%	7	18,18%	1,06	0,4-6,17	p > 0,05

Примечание. * Различия показателей статистически значимы (p < 0,05). ** ПП – поражение почек.

по частоте гомозиготного генотипа GG у детей со вторичными нефропатиями при РЗ по сравнению с детьми с РЗ без поражения почек (p = 0,002).

Выводы: таким образом, для детей с поражением почек при РЗ характерно повышение полиморфизма генов фолатного цикла (частоты гомозиготного генотипа CC гена MTHFR A1298C, гомозиготного генотипа GG гена MTRR A66G, гомозиготного генотипа GG гена MTR A2756G), которые являются немодифицируемыми факторами риска поражения почек у детей с РЗ.

Исследование генов фолатного цикла при заболеваниях почек у детей позволит выявить группы пациентов высокого риска формирования нефропатий у детей с РЗ и обеспечить им своевременные терапевтические и превентивные мероприятия.

Медико-генетический анализ, проводимый пациентам, расширяет понимание патогенеза заболевания, а также позволяет разработать индивидуальный подход к лечению, опирающийся на генетические характеристики каждого конкретного пациента. ЛВ

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Литература/References

1. Шаднева С. И., Калягин А. Н. Поражения почек при ревматических заболеваниях. Современные проблемы ревматологии. 2014; 6 (6): 10-26.
[Shchadneva S. I., Kalyagin A. N. Kidney damage in rheumatic diseases. Sovremennyye problemy revmatologii. 2014; 6 (6): 10-26. (In Russ.)]
2. Папаян К. А., Капустин С. И., Савенкова Н. Д. и др. Полиморфизм генов, ассоциированных с наследственной тромбофилией, у пациентов с нефротическим синдромом, первичным и вторичным гломерулонефритом. Нефрология. 2015; (3): 64-71.
[Papayan K. A., Kapustin S. I., Savenkova N. D. i dr. Polymorphism of genes associated with hereditary thrombophilia in patients with nephrotic syndrome, primary and secondary glomerulonephritis. Nefrologiya. 2015; (3): 64-71. (In Russ.)]
3. Соболева М. К., Симантовская Т. П., Соболев Н. М. Поражение почек при системной красной волчанке у детей и подростков: особенности течения и исходы. Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2012; 91 (6): 22-28.
[Coboleva M. K., Simantovskaya T. P., Sobol' N. M. Kidney damage in systemic lupus erythematosus in children and adolescents: features of the course and outcomes. Pediatriya. Zhurnal im. G. N. Speranskogo. 2012; 91 (6): 22-28. (In Russ.)]
4. Берман Ю. О., Давыдкин И. Л., Кривова С. П. Фолиевая кислота в лечении больных геморрагическим васкулитом с наследственными нарушениями метаболизма гомоцистеина. Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2014; 16 (5-4): 1384-1388.

- [Berman Yu. O., Davydkin I. L., Krivova S. P. Folic acid in the treatment of patients with hemorrhagic vasculitis with hereditary disorders of homocysteine metabolism. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk*. 2014; 16 (5-4): 1384-1388. (In Russ.)]
5. Чугунова О. Л., Козловская Н. Л., Шумихина А. И. Проблема наследственной тромбофилии в практике детского нефролога. *Педиатрия*. 2012; 91 (6): 34-40. [Chugunova O. L., Kozlovskaya N. L., Shumikhina A. I. The problem of hereditary thrombophilia in the practice of a pediatric nephrologist. *Pediatriya*. 2012; 91 (6): 34-40. (In Russ.)]
6. Козыро И. А., Сукало А. В. Современные возможности диагностики и лечения системных васкулитов с поражением почек у детей: обзор литературы (часть I). Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. 2020; 4 (1): 917-924. doi.org/10.51922/2616-633x.2020.4.2.994. [Kozyro I. A., Sukalo A. V. Modern possibilities for diagnosis and treatment of systemic vasculitis with kidney damage in children: review of the literature (part I). *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnyye riski*. 2020; 4 (1): 917-924. doi.org/10.51922/2616-633x.2020.4.2.994. (In Russ.)]
7. Wu C. C., Zheng C. M., Lin Y. F., Lo L., Liao M. T., Lu K. C. Role of homocysteine in end-stage renal disease. *Clin Biochem*. 2012; 45 (16-17): 1286-1294. doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2012.05.031.
8. Кальметьева Л. Р. Роль молекулярных медиаторов в патогенезе патологии почек у детей. Цитокины и воспаление. 2011; 10 (4): 130-135. [Kal'met'yeva L. R. The role of molecular mediators in the pathogenesis of kidney pathology in children. *Tsitokiny i vospaleniye*. 2011; 10 (4): 130-135. (In Russ.)]
9. Борисов Е. Н., Иванецкий Л. В., Самоходская Л. М., Краснова Т. Н., Павликова Е. П., Камалов А. А. Взаимосвязь аллельных вариантов генов системы гемостаза на развитие и течение волчаночного нефрита. *Нефрология*. 2019; 23 (2): 77-81. DOI: 10.24884/1561-6274-2019-23-2-77-81. [Borisov Ye. N., Ivanitskiy L. V., Samokhodskaya L. M., Krasnova T. N., Pavlikova Ye. P., Kamalov A. A. Interrelation of allelic variants of hemostatic system genes on the development and course of lupus nephritis. *Nefrologiya*. 2019; 23 (2): 77-81. DOI: 10.24884/1561-6274-2019-23-2-77-81. (In Russ.)]
10. Лопес-Новойя Д., Родригес-Пена А., Ортис А. и др. Этиопатология хронической тубулярной, гломерулярной и реноваскулярной нефропатий: клинические аспекты. *Нефрология*. 2013; 17 (2): 9-38. doi.org/10.24884/1561-6274-2013-17-2-9-38. [Lopes-Novoyya D., Rodrigues-Pena A., Ortis A. i dr. Etiopathology of chronic tubular, glomerular and renovascular nephropathy: clinical aspects. *Nefrologiya*. 2013; 17 (2): 9-38. doi.org/10.24884/1561-6274-2013-17-2-9-38. (In Russ.)]
11. Комарова О. В., Смирнов И. Е., Кучеренко А. Г. Эндотелиальная дисфункция при хронической болезни почек у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2012; 5: 23-26. [Komarova O. V., Smirnov I. Ye., Kucherenko A. G. Endothelial dysfunction in chronic kidney disease in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2012; 5: 23-26. (In Russ.)]
12. Костюшина И. С., Комарова О. В., Мазо А. М. и др. Роль показателей центральной гемодинамики, толщины комплекса интима-медиа и эндотелиальной дисфункции у детей с ренальной артериальной гипертензией. *Педиатрическая фармакология*. 2013; 10 (3): 32-37. doi.org/10.15690/pf.v10i3.695. [Kostyushina I. S., Komarova O. V., Mazo A. M. i dr. The role of central hemodynamic parameters, intima-media thickness and endothelial dysfunction in children with renal arterial hypertension. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2013; 10 (3): 32-37. doi.org/10.15690/pf.v10i3.695. (In Russ.)]
13. Чеснокова С. А., Вялкова А. А. Патогенетические маркеры хронической болезни почек у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020; 65 (4): 284. doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-3-62-69. [Chesnokova S. A., Vyalkova A. A. Pathogenetic markers of chronic kidney disease in children. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2020; 65 (4): 284. doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-3-62-69. (In Russ.)]
14. Мельникова Ю. С., Макарова Т. П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней. *Казанский медицинский журнал*. 2015; 96 (4): 659-665. doi.org/10.17750/kmj2015-659. [Mel'nikova Yu. S., Makarova T. P. Endothelial dysfunction as a central link in the pathogenesis of chronic diseases. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2015; 96 (4): 659-665. doi.org/10.17750/kmj2015-659. (In Russ.)]
15. Юрьева Э. А., Воздвиженская Е. С., Новикова Н. Н. и др. Ренальные и экстраренальные факторы риска мочекаменной болезни у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018; 2: 42-47. doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-2-42-47. [Yur'yeva E. A., Vozdvizhenskaya Ye. S., Novikova N. N. i dr. Renal and extrarenal risk factors for urolithiasis in children. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2018; 2: 42-47. doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-2-42-47. (In Russ.)]
16. Qu D., Liu J., Lau C. W., Huang Y. IL-6 in diabetes and cardiovascular complications. *Br J Pharmacol*. 2014; 171 (15): 3595-3603. DOI: 10.1111/bph.12713.

Сведения об авторах:

Карымова Гузель Корганбековна, ассистент кафедры поликлинической педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Оренбургский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 460014, Россия, Оренбург, ул. Советская, 6; wadim2@mail.ru

Зорин Игорь Владимирович, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой поликлинической педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Оренбургский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 460014, Россия, Оренбург, ул. Советская, 6; zorin2000@yandex.ru

Information about the authors:

Guzel K. Karymova, Assistant of the Department of Polyclinic Pediatrics at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 6 Sovetskaya str., Orenburg, 460014, Russia; wadim2@mail.ru

Igor V. Zorin, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Polyclinic Pediatrics at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 6 Sovetskaya str., Orenburg, 460014, Russia; zorin2000@yandex.ru

Поступила/Received 23.10.2023

Поступила после рецензирования/Revised 20.11.2023

Принята в печать/Accepted 27.11.2023