



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>

Original Papers

T. Mazur, N. Demikhova, T. Rudenko, A. Yurchenko, O. Yezhova, S. Bokova, A. Demikhov

doi: 10.31450/ukrjnd.4(72).2021.05

Chronic inflammation and progression of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes

Sumy State University

Citation:

Mazur T, Demikhova N, Rudenko T, Yurchenko A, Yezhova O, Bokova S, Demikhov A. Chronic inflammation and progression of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. Ukr J Nephrol Dial. 2021;4(72):36-43. doi: 10.31450/ukrjnd.4(72).2021.05.

Abstract. *Chronic inflammation, atherosclerosis, tubulointerstitial fibrosis, and vascular damage play a crucial role in the progression of chronic kidney disease (CKD) in patients with type 2 diabetes mellitus (DM). However, specific biomarkers that can determine the progression of diabetic kidney disease, including patients with minimal albuminuria, remain undefined.*

The present study aimed to determine markers of chronic inflammation as indicators of CKD progression in patients with type 2 DM.

Methods. *45 patients with type 2 DM and stage 1-3 CKD were involved in this cross-sectional observational study. Analysis of cellular mechanisms of CKD progression was performed on the concentrations of endothelin-1 (ET-1), fibronectin (FN), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), transforming growth factor beta-1 (TGF- β 1), and monocyte chemoattractant protein (MCP) -1 in the serum.*

Results. *In patients with type 2 DM, an increasing trend in the majority of endothelial and proinflammatory mediators was found according to the CKD stages despite normal albuminuria.*

Conclusions. *Concentrations of TNF- α , ET, TGF- β 1 and MCP-1 can be used to assess the progression of CKD in patients with type 2 DM with normal albuminuria. Further researches are needed to determine early indicators of diabetic kidney disease progression.*

Article history:

Received September 19, 2021

Received in revised form

October 15, 2021

Accepted October 17, 2021

Key words: *chronic kidney disease, diabetes mellitus, proinflammatory markers, endothelial status, indicators of progression.*

Conflict of interest statement. The authors declare no competing interest.

© T. Mazur, N. Demikhova, T. Rudenko, A. Yurchenko, O. Yezhova, S. Bokova, A. Demikhov, 2021.

Correspondence should be addressed to Nadiia Demikhova: n.demyhova@sumdu.edu.ua



© Мазур Т.С., Деміхова Н.В., Руденко Т.М., Юрченко А.В., Єжова О.О., Бокова С.І., Деміхов А.А., 2021
УДК 616.61-002.1:616.379-008.64]-085

Мазур Т.С., Деміхова Н.В., Руденко Т.М., Юрченко А.В., Єжова О.О., Бокова С.І., Деміхов А.А.

Хронічне запалення та прогресування хронічної хвороби нирок у хворих на цукровий діабет II типу

Сумський державний університет МОН України

Резюме. Хронічне запалення, атеросклероз, тубулоінтерстиціальний фіброз та ураження судин відіграють ключову роль у патофізіології прогресування хронічної хвороби нирок (ХХН) у пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД) II типу та мінімальною альбумінурією. Тим не менш, специфічні біомаркери, які визначають прогресування діабетичної хвороби нирок, включаючи пацієнтів з мінімальною альбумінурією, залишаються не визначеними.

Метою роботи було визначення маркерів хронічного запалення як індикаторів прогресування ХХН у хворих на ЦД II типу.

Методи. До одномоментного обсерваційного дослідження залучено 45 пацієнтів з ЦД II типу та ХХН I-III стадій. Аналіз клітинних механізмів прогресування ХХН виконано за показниками вмісту ендотеліну-1 (ЕТ-1), фібронектину (ФН), фактору некрозу пухлин альфа (TNF- α), трансформуючого фактору росту бета-1 (TGF- β 1), моноцитарного хемоатрактантного протеїну (MCP-1) у сироватці крові.

Результати. У хворих на ЦД II типу підвищення більшості показників стану ендотелію та прозапальних медіаторів діагностується вже на ранніх стадіях ХХН за нормального рівня альбумінурії.

Висновки. Концентрації TNF- α , ЕТ, TGF- β 1 і MCP-1 можна використовувати для оцінки прогресування ХХН у пацієнтів із ЦД II типу з нормальною альбумінурією. Подальші дослідження необхідні для визначення ранніх індикаторів прогресування діабетичної хвороби нирок.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, цукровий діабет, прозапальні маркери, стан ендотелію, індикатори прогресування.

Вступ. Цукровий діабет (ЦД) та хронічна хвороба нирок (ХХН) стоять поруч у переліку найактуальніших проблем сучасної медицини, займаючи за темпами приросту серед основних причин смерті друге та третє місця [1]. Поширеність ЦД за останнє десятиліття зросла до масштабів епідемії [2-10]. Крім того, сьогодні ЦД визначений як один із головних факторів обтяження перебігу та підвищення ризику смертності у пацієнтів, інфікованих COVID-19 [11].

Відповідно до оцінки Міжнародної федерації діабету, число хворих на ЦД у всьому світі в 2019 році склало 463 000 000, при цьому у 91 % пацієнтів діагностували цукровий діабет 2 типу (ЦД-II типу). За прогнозами науковців, до 2045 року на ЦД будуть хворіти 700 000 000 осіб, що становить приблизно 10% населення планети [12-15]. В Україні офіційно зареєстровано понад 1,2 млн хворих на ЦД [16], а щорічний приріст поширеності ЦД в Україні складає близько 4,4% [17]. Особливо несприятливою є тенденція до невпинного зростання поширеності ЦД серед дитячого населення - від 8,6 на 10 тис. дитячого населення у 2005 р. до 13,14 на 10 тис. дитячого населення у 2019 р. [18-20].

Небезпека ЦД 2 типу полягає в розвитку ускладнень, серед яких особливе значення мають ураження нирок [21, 22]. У розвитку і прогресуванні діабетичної хвороби нирок (ДХН) основну роль відіграють декомпенсація ЦД, тривалість перебігу захворювання, рівень протеїнурії, ожиріння та артеріальна гіпертензія [23-30]. ХХН у пацієнтів з ЦД може бути наслідком численних супутніх не-діабетичних захворювань нирок, а саме – макросудинної ангіопатії, інтерстиціального нефриту через токсичний вплив лікарських засобів, рецидивуючої інфекції сечової системи, тощо [1, 31-35]. ХХН є стадійним процесом, який ініціюється впливом різноманітних екзогенних та ендогенних факторів, що приймають участь у прогресуванні ренального пошкодження з формуванням нефросклерозу [36, 37]. Слід зазначити, що близько у 47% хворих на ЦД 2 типу ХХН є не діагностованою [38, 39].

Сучасні дослідження демонструють хронічне запалення як основний, патогенетичний механізм прогресування ХХН загалом та ДХН, зокрема [23, 40, 41]. Тим не менш, специфічні біомаркери, які визначають прогресування ХХН у хворих на ЦД II типу, включаючи пацієнтів з мінімальною альбумінурією, залишаються не визначеними.

Метою нашої роботи було визначення маркерів хронічного запалення як індикаторів прогресування ХХН у хворих на ЦД II типу.

Матеріали та методи дослідження. До одномоментного обсерваційного дослідження залучено 45 пацієнтів з ЦД II типу, серед яких ХХН I ст діагностовано у 15 пацієнтів, ХХН II ст – у 16 та

Деміхова Надія Володимирівна
n.demyhova@med.sumdu.edu.ua

ХХН III ст – у 14 пацієнтів. Робота виконана з дотриманням правил безпеки пацієнтів, збережені права та канони людської гідності, а також морально-етичні норми у відповідності до основних положень GSP (1996 р.), конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000 рр.) і наказу МОЗ України №281 від 01.11.2000 р., етичного кодексу ученого України (2009 р.). Усі пацієнти надали інформовану письмову згоду на участь у дослідженні.

Аналіз клітинних механізмів прогресування ХХН виконано за показниками вмісту ендотеліну-1 (ЕТ-1), фібронектину (ФН), фактору некрозу пухлин альфа (TNF- α), трансформуючого фактору росту бета-1 (TGF- β 1), моноцитарного хемоатрактантного протеїну (MCP-1) у сироватці кро-

ві. Дослідження проводили на аналізаторі STAT FAX303/Plus (Awareness Technology Inc, США) з використанням наборів реагентів “RayBio” виробництва “RayBiotech” (США) відповідно до протоколу виробника.

Статистичну обробку цифрових даних здійснювали за допомогою програмного забезпечення «Excel» («Microsoft», США) і «STATISTICA» 7.0 («Statsoft», США) з використанням параметричних методів оцінки отриманих даних. Вірогідність різниці значень між незалежними кількісними величинами визначали за t-критерієм Стьюдента (вірогідними вважали відмінності при $p < 0,05$). Дані представлено як середнє (М) та середнє квадратичне відхилення (SD) [42-44].

Результати. Клініко-лабораторну характеристику включених у дослідження пацієнтів продемонстровано у таблиці 1.

Таблиця 1

Клініко-лабораторна характеристика включених у дослідження пацієнтів

Показник	Хворі на цукровий діабет II типу		
	ХХН I (n = 15)	ХХН II (n = 16)	ХХН III (n = 14)
Вік, роки	58,3 ± 0,2	56,8 ± 0,4	59,4 ± 0,9
Чоловіча стать, n (%)	7 (46,7)	10 (62,5)	8 (57,1)
Тривалість ЦД, роки	8,9 ± 2,1	9,7 ± 1,8	9,5 ± 1,6
Систолічний артеріальний тиск (мм рт ст)	144,0 ± 22	148,0 ± 26	147,0 ± 19,6
Діастолічний артеріальний тиск (мм рт ст)	85,0 ± 7,0	103,0 ± 11,6	103,0 ± 11
Гемоглобін, г/л	135,3 ± 15,04	116,4 ± 24,3	109,1 ± 18,1
Вміст сечовини у крові, ммоль/л	7,1 ± 0,5	9,6 ± 1,2	14,7 ± 1,4
Добовий діурез, л/добу	1,95 ± 0,2	1,35 ± 0,24	1,52 ± 0,21
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	98,5 ± 3,2	79,6 ± 2,6	48,2 ± 2,6

Екскреція альбуміну й β_2 -МГ з сечею та концентрація β_2 -МГ у крові були статистично значущо вищими у пацієнтів з ХХН III у порівнянні з ХХН I та II стадій (табл. 2).

Таблиця 2

Альбумінурія та концентрації β_2 -МГ у крові та сечі хворих на ЦД II типу залежно від стадії ХХН

Показники	Група контролю (n = 10)	Хворі на цукровий діабет II типу			p
		ХХН I (n = 15)	ХХН II (n = 16)	ХХН III (n = 14)	
Екскреція β_2 -МГ, мкг/мл	0,18 ± 0,02	0,21 ± 0,01	0,29 ± 0,04	0,61 ± 0,06	0,03
Вміст β_2 -МГ у крові, мкг/мл	1,44 ± 0,05	2,12 ± 0,22	3,13 ± 0,31	4,92 ± 0,46	0,05
Альбумінурія, мг/д	28,7 ± 15,0	90,0 ± 27,0	134,4 ± 37,6	148,4 ± 91,2	0,01

Вміст ET-1 у сироватці крові, в середньому становив $35,9 \pm 4,2$ пг/мл та 1,6-2,0 разів перевищував показники референтних значень (табл. 3).

Таблиця 3

Показники стану ендотелію у хворих на ЦД II типу залежно від стадії ХХН

Показники стану ендотелію	Група контролю (n = 10)	Хворі на цукровий діабет II типу		
		ХХН I (n = 15)	ХХН II (n = 16)	ХХН III (n = 14)
ET-1, пг/мл	$24,2 \pm 1,6$	$31,2 \pm 2,0$	$37,5 \pm 2,1$ а	$44,3 \pm 3,4$ а, б
ФН, пг/мл	$284,3 \pm 23,2$	$278,0 \pm 17,0$	$256,8 \pm 21,2$	$310,2 \pm 26,5$
ET/ФН, од.	$0,08 \pm 0,001$	$0,11 \pm 0,01$	$0,14 \pm 0,01$ а	$0,14 \pm 0,01$

Примітка: а – достовірність різниці у порівнянні з ХХН-I на рівні $p < 0,05$; б – достовірність різниці у порівнянні з ХХН-II на рівні $p < 0,05$

Концентрація ФН у сироватці крові хворим на ЦД II типу становила $259,6 \pm 17,9$ пг/мл, що практично відповідало референтним значенням групи контролю. Однак, виявлено, що на II стадії ХХН хворі характеризувалися тенденцією до зниження рівня ФН, а на III стадії ХХН відновленням референтного рівня (див. табл. 3).

Співвідношення ET/ФН коливалось у межах від $0,11 \pm 0,01$ од. до $0,14 \pm 0,01$ од. та достовірно перевищувало референтні значення групи контролю (див. табл. 3). На рис.1 представлені вище зазначені показники, стандартизовані за рівнями референтних значень.

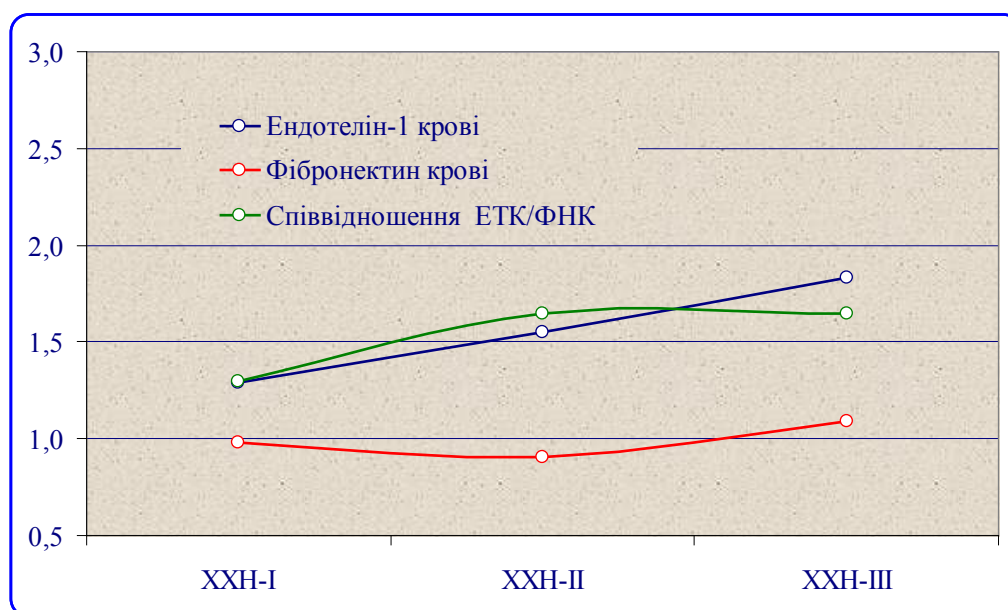


Рис. 1. Стандартизовані (рівнями референтних значень) показники стану ендотелію у хворих на ЦД II типу залежно від стадії ХХН.

Як можна дійти висновку з динамічних моделей зміни індексних показників стану ендотелію, має місце відносне підвищення рівня ET при одночасному зменшенні вмісту ФН у пацієнтів з ХХН II, що може бути використано для клінічного моніторингу ендотеліальної дисфункції у хворих на ЦД II типу.

Аналіз концентрації прозапальних медіаторів визначив, що на етапах прогресування ХХН у хворих на ЦД II типу, найбільш виразними змінами характеризувався показник співвідношення TGF- β /MCP-1, який стрімко зростає вже за ХХН II за рахунок підвищення вмісту TGF- β 1 на тлі одночасного зниження вмісту MCP-1 (табл. 4).

Таблиця 4

Медіатори запалення та їх співвідношення у хворих на ЦД II типу залежно від стадії ХХН

Показники та референтні Значення	Група контролю (n = 10)	Хворі на цукровий діабет II типу		
		ХХН I (n = 15)	ХХН II (n = 16)	ХХН III (n = 14)
TNF- α , пг/мл	42,3 \pm 2,1	48,3 \pm 2,2	37,1 \pm 3,4 ^a	46,7 \pm 3,1 ^б
TGF- β 1, пг/мл	56,0 \pm 4,3	232,4 \pm 4,7	320,5 \pm 6,3 ^a	277,7 \pm 4,8 ^{a,б}
MCP-1, пг/мл	144,6 \pm 4,8	138,5 \pm 4,7	92,3 \pm 3,1 ^a	158,6 \pm 8,7 ^{a,б}
TNF- α /TGF- β	0,75 \pm 0,05	0,21 \pm 0,03	0,11 \pm 0,01 ^a	0,17 \pm 0,02 ^б
TNF- α /MCP-1	0,29 \pm 0,01	0,35 \pm 0,01	0,40 \pm 0,02 ^a	0,29 \pm 0,01 ^{a,б}
TGF- β /MCP-1	0,38 \pm 0,02	1,68 \pm 0,12	3,48 \pm 0,23 ^a	1,74 \pm 0,16 ^б

Примітка: ^a – достовірність різниці у порівнянні з ХХН-I на рівні $p < 0,05$; ^б – достовірність різниці у порівнянні з ХХН-II на рівні $p < 0,05$

Дещо іншою закономірністю характеризувалися зміни вмісту TNF- α : даний цитокін знижувався за ХХН II та підвищувався за ХХН III, при цьому, на II стадії він сягав рівня нижче референтного, а на третій достовірно зростав, що на нашу думку є компенсаторним проявом стану прозапальної відповіді.

Дещо менш інформативними, ніж TGF- β 1 та TNF- α , виявилися зміни вмісту MCP-1 (див. табл. 4): у хворих на ХХН I його рівень зменшувався порівняно з референтними значеннями, а на третій стадії ХХН різко зростав, перевищуючи і референтні значення і значення показників інших груп, що

може свідчити про перебудову клітинних механізмів розвитку ХХН та слугує індикатором її прогресування і одним із діагностичних критеріїв прогресування на ранніх стадіях ХХН.

Вивчення показників співвідношення між вмістом TNF- α , TGF- β 1 та MCP-1 виявило, що ці індекси були нестабільними та визначалися стадією ХХН, при цьому зазначимо, що найбільш вираженими змінами характеризувалось співвідношення TNF- α /MCP-1, тоді як співвідношення TNF- α /TGF- β на всіх стадіях ХХН було статистично значущо нижчим у порівнянні з контролем ($p < 0,01$) (рис. 2).

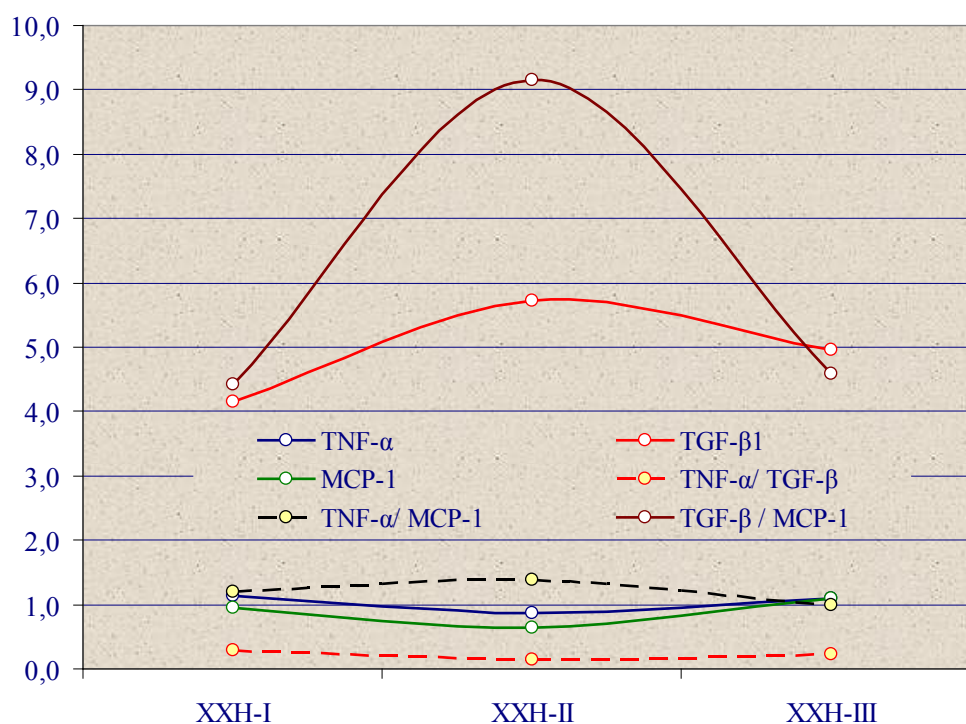


Рис. 2. Стандартизовані (рівнями референтних значень) показники цитокінового профілю хворих на ЦД II типу залежно від стадії ХХН.

Обговорення. Значна розповсюдженість та тяжкі наслідки ХХН зумовлюють інтерес науковців до дослідження біомаркерів та молекулярних механізмів ураження нирок у хворих на ЦД II типу [45]. Зокрема, своєчасне визначення біомаркерів ураження нирок може покращити стратифікацію ризику виникнення або прогресування ДХН у даної когорти пацієнтів. Відомо, що ЦД II типу асоціюється із хронічним запаленням [46]. Запальна реакція являє собою складний механізм у який залучено безліч клітин і молекул, де власне цитокіни і забезпечують послідовність та завершеність імунної відповіді [47]. Саме особливості хронічної запальної реакції, ймовірно, визначають перебіг ЦД II типу та швидкість прогресування ХХН у даної когорти пацієнтів. Результати наших досліджень продемонстрували, що у хворих на ЦД II типу підвищення вмісту прозапальних медіаторів та ендотеліальна дисфункція спостерігаються вже на ранніх стадіях ХХН, навіть за нормального рівня альбумінурії.

Ендотеліальна дисфункція є одним із ранніх та важливих компонентів патогенезу ХХН у пацієнтів із ЦД II типу [47-49]. Внаслідок гіперглікемії відбувається глікозилювання протеїнів у результаті чого утворюються інтермедіати, що беруть участь у серії повільних хімічних реакцій, і утворюються кінцеві продукти глікозилювання під впливом яких у ниркових клубочках пори базальної мембрани збільшуються, клубочкова проникність підсилюється [48, 49]. Під впливом довготривалої гіперглікемії підвищується секреція ET-1, який здійснює сильну і довготривалу вазоконстрикцію, що призводить до підвищення периферійного опору, зниження ниркового кровотоку та ШКФ [48, 49].

Щодо підвищення вмісту прозапальних медіаторів, то максимальних змін у нашому дослідженні зазнав рівень TGF- β 1, який значно підвищувався вже за ХХН II. TGF- β 1 є поліфункціональним цитокіном і належить до найбільш перспективних молекулярних маркерів, оскільки він залучений як у регуляцію процесів клітинної проліферації, диференціювання та апоптозу, так і у внутрішньоклітинні процеси [50]. Дослідження Т.С. Цимбал також продемонстрували, що концентрація TGF- β 1 у сироватці крові хворих залежала від стадії діабетичної нефропатії і зростала з прогресуванням цього ускладнення [51].

Є дані, що у хворих на ХХН I-II стадій вміст медіаторів запалення у крові залишається у межах референтних значень та починають підвищуватись зі зниженням ШКФ, досягаючи максимальних значень за розвитку термінальної стадії ХХН [23, 41, 52]. Розвиток альбумінурії вважається початковим явищем ДХН, але приблизно у 10–30% пацієнтів з мінімальною альбумінурією вже спостерігається зниження функції нирок [52]. Крім того, показано, що хронічне запалення, атеросклероз, тубулоінтерстиціальний фіброз та ураження судин відіграють ключову роль у патофізіології прогресування ХХН у пацієнтів з ДХН та мінімальною альбумінурією [52, 53].

Висновки. Прогресування ХХН у хворих на ЦД II типу характеризується системою клітинних взаємозв'язків, які можуть бути використані для діагностики ДХН вже на ранніх стадіях ХХН. Концентрації TNF- α , ET, TGF- β 1 і MCP-1 можна використовувати для оцінки прогресування ХХН у пацієнтів із ЦД II типу з нормальною альбумінурією. Подальші дослідження необхідні для визначення ранніх індикаторів прогресування діабетичної хвороби нирок.

Література (References):

1. *Fomina, A. P.* (2017). Diabetes mellitus, diabetic nephropathy, children: certain issues. *Ukr J Nephrol Dial.* 2017;1(53):58-69. doi: 10.31450/ukrjnd.1(53).2017.09.
2. *Degen AS, Krynytska IY, Kamyshnyi AM.* Changes in the transcriptional activity of the entero-insular axis genes in streptozotocin-induced diabetes and after the administration of TNF- α non-selective blockers. *Endocr Regul.* 2020;54(3):160-171. doi: 10.2478/enr-2020-0019.
3. *Topchii I, Shcherban T, Galchinska V, Semenyukh P, Savicheva K.* The level of vascular endothelial growth factor in peripheral blood of type 2 diabetic patients depending on kidney functional state. *Ukr J Nephrol and Dial* 2019;1(61):13-19. doi: 10.31450/ukrjnd.1(61).2019.02.
4. *Kritsak M, Konovalenko S, Stechyshyn I, Pavliuk B.* Biotechnological methods of local treatment of infected wounds in diabetes mellitus in an experiment. *Pharmacologyonline.* 2021;2:97-104.
5. *Pavliuk B, Stechyshyn I, Kramar S, Chubka M, Hroshovyi T.* Therapeutic efficacy of the developed gel "Xeliogel" on a burn wound model in rats. *Pol Merkur Lekarski.* 2020;48(287):331-334.
6. *De Leeuw TG, Mangiarini L, Lundin R et al.* Gabapentin as add-on to morphine for severe neuropathic or mixed pain in children from age 3 months to 18 years - Evaluation of the safety, pharmacokinetics, and efficacy of a new gabapentin liquid formulation: Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2019;20(1):49. doi: 10.1186/s13063-018-3169-3.
7. *Demikhova N, Cherkashyna L, Chernatska O et al.* The relationship between lipid metabolism and albuminuria level with single nucleotide polymorphism -204a>c [rs 3808607] CYP7A1 gene in patients with 2 type diabetes mellitus and diabetic nephropathy. *Romanian Journal of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases.* 2019; 26(3):253-261. doi: 10.2478/rjdnmd-2019-0026.

8. *Chernatska O, Demikhova N, Rudenko T et al.* Assessment of the lipid profile correction in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Azerbaijan Medical Journal.* 2019;1:95-99.
9. *Chernatska O, Demikhova N.* Improvement of treatment in persons with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Georgian Medical News.* 2018;11(284):47-51.
10. *Barchan GS, Cherkashyna LV, Shklyar AS, et al.* Immune disorders in recurrent respiratory infections on the background of undifferentiated connective tissue dysplasia. *Azerbaijan Med J.* 2020;1:10-16. doi: 10.34921/amj.2020.27.15.002.
11. *Kamyshnyi A, Krynytska I, Matskevych V, Marushchak M, Lushchak O.* Arterial Hypertension as a Risk Comorbidity Associated with COVID-19 Pathology. *International Journal of Hypertension.* 2020; Article ID 8019360. doi:10.1155/2020/8019360.
12. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas 9th edition 2019.* International Diabetes Federation [Internet]. [cited 2020 Aug 21]. Available from: <https://www.idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/facts-figures.html>.
13. *Marushchak M, Krynytska I.* Insulin Receptor Substrate 1 Gene And glucose Metabolism Characteristics in Type 2 Diabetes Mellitus with Comorbidities. *Ethiop J Health Sci.* 2021;31(5):1001-1010. doi: 10.4314/ejhs.v31i5.
14. *Posokhova K, Stechyshyn I, Krynytska I, Marushchak M, Birchenko I, Klishch I.* Comparative study of the effect of various forms of quercetin on experimental diabetes. *Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases.* 2018;25(4):383-388. doi: 10.2478/rjdnmd-2018-0046.
15. *Teslyk T, Yarmolenko O, Bumeister V et al.* The remodeling of lungs under the influence of alloxan-induced hyperglycemia. *Romanian Journal of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases* 27(1): 45-49, 2020. doi: 10.46389/rjd-2020-1008.
16. *Savka II, Savka TB.* Mechanisms of Macro-, Micro- and Ultramicroscopic Transformation of Bodies in Type 2 Diabetes. *Ukr. ž. med. biol. sportu.* 2020; 5(2):36-42. doi: 10.26693/jmbs05.02.036.
17. *Vons LZ, Martynyuk LP, Vodvud VK.* Dynamics of indicators apoptosis white blood cells of patients having diabetes type 2 and chronic kidney disease. *Achievements of Clinical and Experimental Medicine.* 2016;4:32-35. doi: 10.11603/1811-2471.2016.v0.i4.7072.
18. *Zelinska NB, Grishchenko KV, Globa EV.* Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents in the world and in Ukraine. *Ukr J Pediatric Endocrin.* 2021;1:416. doi: 10.30978/UJPE2021-1-4.
19. *Loboda A, Smiyan O, Popov S, Petrashenko V, Zaitsev I, Redko O, et al.* Child health care system in Ukraine. *Turk Pediatri Ars.* 2020;55(Suppl 1):98-104. doi: 10.14744/TurkPediatriArs.2020.82997.
20. *Shkatula Y.V., Badion Y.O., Tkachenko Y.A. et al.* Epidemiology of injuries in children resulting from a fall from a height. *Azerbaijan Medical Journal.* 2021; 2:113-119. doi: 10.34921/amj.2021.2.017.
21. *Marushchak M, Lisnianska N, Krynytska I, Chornomydz I.* The mechanisms of apoptosis initiation in rats with chronic enterocolitis combined with streptozotocin-induced diabetes. *Georgian Med News.* 2017;(270):125-130.
22. *Krynytska I, Marushchak M, Zaets T, Savchenko I, Habor H.* Investigation of bone mineralization in patients with coronary heart disease complicated by chronic heart failure, stage II-A. *Georgian Med News.* 2017;(267):43-48.
23. *Stepanova N, Snisar L, Lebid L, Driianska V.* Crosstalk between proteinuria, plasma oxalic acid and inflammation in glomerulonephritis patients: an exploratory study. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis.* 2021;3(71):19-27. doi:10.31450/ukrjnd.3(71).2021.03.
24. *Yarmolenko O., Bumeister V., Demikhova N. et al.* The effect of alloxan-induced hyperglycemia on the myocardium of experimental animals. *Romanian Journal of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases.* 2020; 27(2):80–84. doi: 10.46389/rjd-2020-1014.
25. *Shuliarenko LV.* Khronichna diabetychna khvoroba nyrok: suchasnyi pohliad na problemu. *Endokrynolohiia.* 2013;18(1):73-82. [In Ukrainian].
26. *Demikhov O, Dehtyarova I, Rud O, et al.* Arterial hypertension prevention as an actual medical and social problem. *Bangladesh J Med Sci.* 2020;19(4): 722-729. doi: 10.3329/bjms.v19i4.46632.
27. *Demikhova N, Sukhonos V, Vynnychenko L, et al.* Activation of lipid peroxidation in patients with renal hypertension. *Georgian Med News.* 2013; 215: 51-55. [In Russian].
28. *Popov S, Demikhova N, Melekhovets O et al.* Application of “reytoil” in prevention of atherosclerosis in diabetes patients. *Likars'ka sprava.* 2012;8:119-126. [In Ukrainian].
29. *Marushchak M, Krynytska I, Milevska L, Miz A, Mialiuk O.* The changes of activity of effector caspase cascade components in case of alimentary obesity in rats. *Bangladesh Journal of Medical Science.* 2017;16(2): 252-258. doi: 10.3329/bjms.v16i2.31280.
30. *Marushchak M, Krynytska I, Mazur L, Klishch I, Gabor G, Antonyshyn.* The Relationship between Experimental Alimentary Obesity and Hard Tooth Tissues Mineralization. *Jordan Medical Journal.* 2017;51(1): 25-33. doi: 10.12816/0039753.
31. *Didushko OM.* Type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: modern opportunities for antihyperglycemic therapy. *The Practitioner.* 2020;3-4:21-25.

32. Zhang XX, Kong J, Yun K. Prevalence of Diabetic Nephropathy among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in China: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Journal of Diabetes Research*. 2020. Article ID: 2315607. doi: 10.1155/2020/2315607.
33. Gaiseniuk FZ, Driianskaia VE, Drannik GN, Rudenko Miu, Lavrenchuk OV, Stepanova NM, et al. Proinflammatory cytokines in patients with pyelonephritis. *Lik Sprava*. 2013 Sep;(6):32-7. [In Russian].
34. Korol L, Mygal Y, Stepanova N. Intensity of oxidative stress and activity of angiotensin converting enzyme in blood of patients with uncomplicated pyelonephritis. *Ukrainian Biochem J*. 2017; 89(2): 99-105. doi: 10.15407/ubj89.02.099.
35. Lundin U, Weinberger KM. Towards Metabolic Biomarkers for the Diagnosis and Prognosis of CKD. *Advances in Nephropathy*. In: *Advances in Nephropathy* (Eds Thomas Rath) 2018; 19-61. doi: 10.5772/intechopen.80335.
36. Korol L, Stepanova N, Vasylychenko V, Snisar L, Lebid L, Kolesnyk M. Plasma oxalic acid as a trigger for oxidative processes in end-stage renal disease patients. *Ukr J Nephrol Dial*. 2021;1(69):46-53. doi: 10.31450/ukrjnd.1(69).2021.07.
37. Хиць А.Р. Хронічна хвороба нирок та цукровий діабет: менеджмент пацієнтів у світлі останнього гайдлайну KDIGO 2020 р. УКР. МЕД. ЧАСОПИС, 2021. Available from : <https://www.umj.com.ua/wp/wp-content/uploads/2021/06/Strygak.pdf?upload=>
38. Szczech L.A., Stewart R.C., Su H.L., DeLoskey RJ, Astor BC, Fox CH, et al. Primary care detection of chronic kidney disease in adults with type-2 diabetes: the ADD-CKD Study (awareness, detection and drug therapy in type 2 diabetes and chronic kidney disease). *PLoS One*. 2014; 9(11): e110535. doi: 10.1371/journal.pone.0110535.
39. Yarmolenko O, Bumeister V, Polak S, Gordienko O, Prykhodko O, Demikhova N, et al. The effect of the experimental chronic hyperglycemia on the kidney and myocardium. *Ukr J Nephrol Dial*. 2021;3(71):3-10. doi: 10.31450/ukrjnd.3(71).2021.01.
40. Tsalamandris S, Antonopoulos AS, Oikonomou E, Papamikroulis GA, Vogiatzi G, Papaioannou S, et al. The Role of Inflammation in Diabetes: Current Concepts and Future Perspectives. *Eur Cardiol*. 2019 Apr;14(1):50-59. doi: 10.15420/ecr.2018.33.1.
41. Shifris IM. Diabetic status, comorbidity and survival in patients with chronic kidney disease stage v d st.: a cohort study. *Problems of Endocrine Pathology*. 2021;72(2):95-103. doi:10.21856/j-PEP.2020.2.12.
42. Cherkashyna L, Konoval N, Shklyar A et al. Study of structural and biochemical changes in the muscular tissue of the oesophagus for solving the problem of diagnosing the prescription of death coming. *Pol Merkur Lekarski*. 2020;48(283):42-44.
43. Demikhova NV, Smiianov VA, Prikhodko OA, et al. Information and telecommunication technologies and problem-based learning (PBL) in the formation of competitive competence in medical masters of Sumy state university. *Azerbaijan Med J*. 2016;2: 95-101.
44. Sysoyeva L, Bielova I, Ryabushka L, et al. Determinants of management of central bank to provide the economic growth: An application of structural equation modeling. *Estudios de Economia Aplicada*. 2021;39(5). doi: 10.25115/eea.v39i5.4803.
45. Voloshchuk N, Konjuch S, Melnyk A, Denysiuk O. The influence of genistein, resveratrol and quercetin on functional state of kidney in rats with experimental chronic kidney disease. Connection with hydrogen sulfide system. *Modern Science – Modern v da*. 2020;2: 82-93.
46. Sharif S, Van der Graaf Y, Cramer MJ, Kapelle LJ, de Borst GJ, Visseren FLJ, Westerink J; SMART study group. Low-grade inflammation as a risk factor for cardiovascular events and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20:220. doi: 10.1186/s12933-021-01409-0.
47. Ostrovskyy M, Korzh N Systemic inflammatory markers and overweight in patients suffering from chronic obstructive pulmonary disease with iii degree of bronchial obstruction. *Asthma and Allergy*, 2019;2: 10-16. [In Ukrainian].
48. Piliponova VV, Slobodanyk VA The role of kidneys endothelial dysfunction in the pathogenesis of diseases and their complications (Review of literature). *Achievements of Clinical and Experimental Medicine*. 2019;3:32–39. [In Ukrainian]. doi: 10.11603/1811-2471.2019.v.i3.10503.
49. Krynytska I, Marushchak M. The indices of nitrogen (II) oxide system in experimental hepatopulmonary syndrome. *Ukrainian Biochemical Journal*. 2018;90(5):91-97. doi: 10.15407/ubj90.05.091.
50. Kuzmenko EV, Kulinich GV, Sorochan PP, Savchenko AS. Role of transforming growth factor TGF- 1 in pathogenesis of malignant neoplasms. *Ukrainian Journal of Radiology*. 2015;XXIII (PUB. 1): 30-34. [In Russian].
51. Tsybal TS. Features of the pathogenesis and treatment of diabetic nephropathy (literature review and own data). *Endocrinology*. 2013; 18(4): 63-70. [In Ukrainian].
52. Petreski T, Piko N, Ekart R, Hojs R, Bevc S. Review on Inflammation Markers in Chronic Kidney Disease. *Biomedicines*. 2021;9(2):182. doi: 10.3390/biomedicines9020182.
53. Furuya F, Ishii T, Kitamura K. Chronic Inflammation and Progression of Diabetic Kidney Disease. *Contrib Nephrol*. 2019;198:33-39. doi: 10.1159/000496526.