

Про- и противовоспалительные цитокины в патогенезе острого и хронического повреждения почек

В.Г. Фисенко^{1,2}, В.В. Здор^{1,3}, Е.В. Маркелова¹

¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия;

² Дальневосточный федеральный университет — Медицинский комплекс, Владивосток, Россия;

³ Клиника диабета и эндокринных заболеваний, Владивосток, Россия

АННОТАЦИЯ

В последнее 10-летие изучение иммунологических маркёров и молекулярных предикторов прогрессирования хронической болезни почек и уточнение причин возникновения острого повреждения почек при коморбидности с атеросклерозом и сахарным диабетом стало одной из весьма актуальных задач иммунологии. Установление точных иммунологических механизмов патологии представляет собой реальную возможность в дальнейшем влиять на течение заболевания и на увеличение продолжительности полноценной жизни пациентов без применения экстракорпоральных методов лечения. Научные исследования привели к доказательству наличия общих иммуновоспалительных механизмов хронической болезни почек при разной патологии человека, свидетельствуя о том, что через воспаление, апоптоз и фиброз происходит структурная замена паренхимы почки соединительной тканью. Прогрессирующее воспаление приводит к снижению количества функционирующих нефронов и потере нормальной паренхимы почек, что является основой патогенеза хронической болезни почек как осложнения основного заболевания. Было показано, что при атеросклерозе, диабетической нефропатии и ряде других состояний даже однократное развитие острого повреждения почек может иметь долгосрочные последствия, поскольку способно быстро прогрессировать до хронической болезни почек путём усиления воспаления, апоптоза и фиброза почечной ткани. Уточнение этих механизмов и регулирующих их медиаторов открывает новые перспективы в иммунотерапии почечного фиброза и воздействии на прогрессирование хронической болезни почек. Данный обзор посвящён научным исследованиям о роли цитокинов в прогрессировании фиброза почечной паренхимы и новым возможностям таргетного воздействия на данный патологический процесс *in vivo*.

Ключевые слова: иммунопатогенез; острое и хроническое повреждение почек; цитокины; фиброз.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Фисенко В. Г., Здор В.В., Маркелова Е.В. Про- и противовоспалительные цитокины в патогенезе острого и хронического повреждения почек // Цитокины и воспаление. 2025. Т. 22, № 1. С. 00–00. DOI: 10.17816/CI693805 EDN: NOIESW

Статья получена: 19.10.2025

Статья одобрена: 20.11.2025

Опубликована online: 24.11.2025

Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of acute and chronic kidney injury

Vasily G. Fisenko^{1,2}, Victoria V. Zdor^{1,3}, Elena V. Markelova¹

¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia;

² Far Eastern Federal University — Medical Complex, Vladivostok, Russia;

³ Diabetes and Endocrine Diseases Clinic, Vladivostok, Russia

ABSTRACT

The study of immunological markers and molecular predictors of chronic kidneys disease progression, as well as the elucidation of the underlying causes of acute kidneys injury, has become highly relevant area of immunology in patients with comorbid atherosclerosis and diabetes mellitus over the past decade. Establishing the precise immunological mechanisms of this pathology offers a real opportunity to influence the course of the disease and increase the lifespan of patients without the use of extracorporeal treatments. Scientific research has demonstrated the existence of common immune-inflammatory mechanisms in chronic kidney disease across various human pathologies, demonstrating that inflammation, apoptosis, and fibrosis lead to the structural replacement of the renal parenchyma with connective tissue. Progressive inflammation leads to a decrease in the number of functioning nephrons and the loss of normal renal parenchyma, which underlies the pathogenesis of chronic kidney disease as a complication of the underlying disease. It has been newly demonstrated that in atherosclerosis, diabetic nephropathy, and a number of other diseases, even a single episode of acute kidney injury can potentially have long-term consequences, as it can rapidly progress to chronic kidney disease through increased inflammation, apoptosis, and fibrosis of kidney tissue. Clarifying these mechanisms and the mediators that regulate them will open new perspectives in the immunotherapy of renal fibrosis and in addressing the progression of chronic kidney disease. This review focuses on research on the role of cytokines in the progression of renal parenchymal fibrosis and new opportunities for targeted interventions against this pathological process *in vivo*.

Keywords: Immunopathogenesis; acute and chronic kidneys injury; cytokines; fibrosis.

TO CITE THIS ARTICLE:

Fisenko VG, Zdor VV, Markelova EV. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of acute and chronic kidney injury. *Cytokines and Inflammation*. 2025;22(1):??-??. DOI: 10.17816/CI693805 EDN: NOIESW

Submitted: 19.10.2025

Accepted: 20.11.2025

Published online: 24.11.2025

ВВЕДЕНИЕ

Прогрессирующее снижение количества функционирующих нефронов как следствие утраты нормальной паренхимы почек лежит в основе патогенеза хронической болезни почек (ХБП). Многолетние исследования подтвердили наличие общих иммуновоспалительных механизмов ХБП при различной патологии человека, через которые воспаление, апоптоз и фиброз приводят к структурной замене паренхимы почки соединительной тканью [1, 2]. Исследование общих иммунологических маркёров и молекулярных предикторов прогрессирования ХБП и развития острого повреждения почек (ОПП), в том числе на фоне коморбидности с атеросклерозом и сахарным диабетом, является одной из актуальных задач изучения иммунопатогенеза патологии. Даже однократное развитие ОПП может иметь долгосрочные последствия, поскольку способно прогрессировать до ХБП путём усиления воспаления, апоптоза и фиброза почечной ткани [1]. Диабетическая нефропатия на фоне ХБП остаётся основной причиной терминальной стадии заболевания почек при сахарном диабете и важнейшим фактором смертности у таких пациентов [3]. На сегодняшний день единственным способом лечения значимых нарушений функции почек остаётся своевременное выявление клинико-лабораторных признаков возможного развития почечной недостаточности и подключение экстракорпоральных методов детоксикации [1]. Исследование содержания цитокинов и других медиаторов в крови, наряду со стандартными биохимическими маркёрами, в настоящее время вполне доступно, и эти показатели могут оказаться значимыми маркёрами развития ОПП и прогрессирования ХБП. Уточнение данных механизмов и регулирующих их факторов открывает новые перспективы в терапии почечного фиброза и воздействии на прогрессирование ХБП [1, 2].

РОСТОВЫЕ ФАКТОРЫ — ТРАНСФОРМИРУЮЩИЕ РОСТОВЫЕ ФАКТОРЫ АЛЬФА И БЕТА В ФОРМИРОВАНИИ ПОЧЕЧНОГО ФИБРОЗА И РАЗВИТИИ ОСТРОГО И ХРОНИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК

Фиброз почек является ключевым фактором в развитии ХБП. В ряде исследований показано, что цитокины семейства трансформирующего фактора роста бета (TGF- β) играют негативную роль в патофизиологическом прогрессировании этого заболевания [1, 4]. Однако их точная роль в механизмах развития и прогрессирования фиброза почек остаётся недостаточно выясненной и требует уточнения для применения в качестве ранних маркёров развития ОПП и возможного прогрессирования ХБП, а также для применения в иммунотерапии. Учитывая, что сигнальные пути цитокинов суперсемейства TGF- β взаимодействуют со множеством факторов и сигнальных путей через механизмы трансляции сложных сигналов окружающей среды в определённые ответы, это обеспечивает сложный контроль функций Treg- и Th17-клеток в зависимости от контекста, подчёркивая фундаментальную роль семейства TGF- β в поддержании иммунного баланса при различных заболеваниях человека [4]. При ХБП, независимо от этиологии — сахарный диабет, гипертония, ишемия, острая травма, мочекаменная болезнь, — повышаются показатели TGF- β 1, с которым связывают активацию профибротических сигнальных сетей и, как правило, прогрессирование основного заболевания [5]. По данным исследований [6, 7], TGF- β 1 является ключевым участником почечного фиброгенеза, повреждения и апоптоза канальцевых клеток, инфильтрации мезангиума иммунocyтaми, активации интерстициальных фибробластов и избыточного синтеза внеклеточного матрикса, что приводит к нарушению функции почек и развитию хронического терминального поражения [8].

Роль TGF β в накоплении внеклеточного матрикса и патогенезе почечного фиброза изучается достаточно давно: ранние исследования с культурами мезангиальных клеток доказали, что TGF- β активирует отложение мезангиального матрикса в ткани почек на фоне ХБП и при диабетической нефропатии [3, 9, 10]. До сих пор продолжается активное изучение роли таких факторов, как латентный связывающий белок трансформирующего фактора роста бета 4 (LTBP4), являющихся важными регуляторами активности TGF- β в почках, участвующих в сигнализации и регуляции накопления внеклеточного матрикса, а также ростовых факторов TGF- β 2 и TGF- β 3 [9]. TGF- β 1 активирует рецептор ALK5 типа I, фосфорилирующий SMAD2/3, а также неканонические пути (Src-киназа, EGFR, JAK/STAT, p53), управляющие фиброзной геномной программой [8]. Далее запускаются патофизиологические механизмы фиброза: TGF- β 1 стимулирует активацию и сборку комплексов p53-SMAD3, необходимых для транскрипции почечных фиброзных генов ингибитора

активатора плазминогена-1, фактора роста соединительной ткани и самого TGF- β 1, что индуцирует хроническое повреждение почек и прогрессирование основного заболевания [3]. Ранее было доказано, что антитела, нейтрализующие TGF- β , снижали вызванное травмой воспаление, апоптоз эпителия канальцев и почечный фиброз [11, 12].

В 2020 году два независимых исследования подтвердили, что TGF- β 1 является цитокином, способствующим фиброзу, и что в таких условиях он вырабатывается главным образом фибробластами, а также клетками почек, макрофагами, тромбоцитами, лимфоцитами и эпителиальными клетками [3, 13, 14]. Кроме того, вызванный в эксперименте односторонней обструкцией мочеточника тубулоинтерстициальный фиброз модулировался через TGF- β 1 и провоцировал переход ОПП в ХБП за счёт активации длинноцепочечной ацил-КоА-синтетазы. Однако точные механизмы до сих пор не ясны [1].

В последние годы доказано, что воздействие на путь MALAT1/Smad2/3 может стать потенциальной терапевтической мишенью для уменьшения фиброза, опосредованного TGF- β 1 для предотвращения перехода ОПП в ХБП [1]. На трёхмерных моделях, имитирующих почечный фиброз на монослойно культивируемых клетках НК-2, было продемонстрировано, что уровни провоспалительных цитокинов и факторов роста, включая интерлейкин-1 бета (IL-1 β), фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), основной фактор роста фибробластов, TGF- β 1, TGF- β 2 и TGF- β 3 были значимо увеличены [15]. Авторы оценили эффекты воздействия TGF- β и ингибитора TGF- β на человеческие проксимальные эпителиальные клетки почечных канальцев (НК-2), человеческие эндотелиальные клетки пупочной вены и почечные фибробласты, полученные от пациента на модели фиброза почек, и доказали негативное влияние на клетки в моделях почечного фиброза, получавших лечение TGF- β . В них зафиксирована увеличенная плотность сосудов, которая была достоверно уменьшена в клеточных моделях, получавших лечение ингибитором TGF- β [15]. Однако существуют данные, согласно которым ингибирование TGF- β не может воспрепятствовать прогрессированию ХБП, поскольку проксимальный каналец, наиболее уязвимый сегмент почек, заполнен гигантскими митохондриями и повреждение проксимального канальца, играя ключевую роль в прогрессировании ХБП, зависит от сигнализации TGF- β на гомеостаз митохондрий [16]. Авторы предполагают, что для прогрессирования ХБП повышение сигнализации TGF- β в гигантских митохондриях, а также возникающая вслед за этим митохондриальная дисфункция и воспаление в проксимальных канальцах почек более значимо, чем увеличение содержания TGF- β [16]. Тем не менее вопрос остаётся открытым для исследований.

МикроРНК (мРНК) трансформирующего фактора роста альфа (TGF- α), полученная из нейронов ствола мозга в эксперименте, была практически идентична мРНК, полученной из клеток почечной опухоли [17]. Экспрессия и функция TGF- α в почках до сих пор полностью не охарактеризованы; научные данные на эту тему единичны. Кроме того, сохраняются разногласия относительно локализации, иммунореактивности и специфичности почечной мРНК TGF- α [18].

В исследовании на культуре клеток в 2016 году было показано, что TGF- α играет роль в экспериментальном хроническом заболевании почек, связанном с редукцией нефрона [19]. Авторы доказали на экспериментальной модели диабетической нефропатии, что при блокаде TGF α антителами можно добиться терапевтического эффекта в плане предотвращения негативного влияния цитокина на мезангиальные клетки и на клетки почечных канальцев [19]. Патологическая роль TGF- α заключается в поддержании воспаления в тканях почки, пролиферации клеток канальцев и мезангиума, а также в инициировании эпителиально-мезенхимального перехода посредством активации рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) с последующей стимуляцией фиброгенеза. Достаточно немногочисленные научные работы, посвящённые исследованию роли TGF- α при ХБП, доказывают, что свои негативные эффекты цитокин реализует в ткани почек через EGFR, а постоянная активация рецептора ангиотензина II типа при АГ и ХБП способствует устойчивой EGFR-зависимой сигнализации для экспрессии трансформирующих ростовых факторов [20]. Тем более что эти результаты согласуются с ранними работами по идентификации локализации TGF- α в проксимальных канальцах коркового вещества почек и частично в их мозговом веществе [18]. Анализ содержания в крови TGF- α , несомненно, более доступен в условиях клиники, чем иммуногистохимическое исследование экспрессии рецепторов цитокина в тканях почек. Положительные результаты экспериментального фармакологического ингибирования рецептора TGF α –EGFR, сопровождающиеся значительным снижением фиброгенеза в почках, определяют перспективность дальнейшего исследования этого цитокина в крови пациентов как потенциального таргетного маркера. Данный подход может оказаться

актуальным при создании терапевтических стратегий для коррекции фиброгенеза тканей почки [20].

РОЛЬ ЦИТОКИНОВ — IL-6, IL-1, IL-8, IL-17, IL-10, IL-4, IL-13 — В ПАТОГЕНЕЗЕ ОСТРОГО И ХРОНИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПАРЕНХИМЫ ПОЧЕК

Исследования системной продукции ряда провоспалительных цитокинов — IL-6 и IL-8 — при ХБП более многочисленны. Российские и зарубежные авторы сходятся во мнении, что эта группа интерлейкинов имеет как прогностическое, так и таргетное терапевтическое значение при ХБП [3, 10]. Анализ данной группы медиаторов может использоваться в комплексной оценке возможного текущего повреждения почек и/или нарушения их функции, в том числе при сочетании ХБП и патологии сердечно-сосудистой системы и при антицитокиновой терапии заболеваний [21–23]. Повышенный уровень в крови IL-6 также достоверно связан с осложнениями сахарного диабета (СД), в том числе с диабетической ХБП [10, 24]. Дифференцировка и пролиферация гладкомышечных клеток сосудов при СД, сопровождающаяся повышением продукции тромбоцитарного ростового фактора, обусловлена также тканевой гиперпродукцией IL-6 [22]. Авторы системного обзора представляют роль IL-6 в атеротромбозе и образовании аневризм, острых коронарных синдромах, сердечной недостаточности и атеротромботических осложнениях, связанных с ХБП и непосредственно с терминальной стадией почечной недостаточности [1].

Доказана также повышенная продукция *in situ* цитокинов и хемокинов при ХБП и диабетической нефропатии, включая IL-6, IL-1 β , IL-4 и эотаксин. Кроме того, авторы подчёркивают, что эти медиаторы могут играть важную роль в прогрессировании интерстициального воспаления при диабетической болезни почек и прогрессирующем снижении СКФ [10, 24].

В экспериментальной модели на животных было доказано, в частности, что почки мышей с односторонней окклюзией мочеточника при ишемии-реперфузии имеют повышенные уровни растворимого рецептора IL-6 (sIL-6R) при прогрессировании фиброза почек [25]. В исследовании применяли препарат Fc-gp130 для специфической блокировки транс-сигнализации IL-6 и ослабления фосфорилирования STAT3, вызванного TGF- β 1 в фибробластах, что привело к уменьшению почечного фиброза у мышей: снизилась атрофия канальцев и продукция внеклеточного матричного белка [25]. Антицитокиновые препараты, такие как зилтивекимаб¹ — ингибитор лиганда IL-6, созданы специально для использования при атеросклеротических заболеваниях на фоне ХБП с терминальной стадией ХПН для пациентов с высокими остаточными атеротромботическим и воспалительным рисками [22]. Антицитокиновая терапия у этой категории пациентов может играть решающую роль, однако в настоящее время недостаточно комплексных критериев для её назначения и оценки эффективности. Кроме того, возможность оценки активности фиброза почек как проявления терминальной ХБП, не имеющей эффективных методов лечения, до сих пор крайне ограничена. Поэтому исследование потенциала использования IL-6 как одного из маркёров при ОПП и ХБП для оптимизации существующих схем терапии является актуальной задачей, в том числе, учитывая недавнее подтверждение пути прогрессирования почечного интерстициального фиброза через Wnt/ β -катенин, что открывает новые возможности замедления его прогрессирования через ось DNMT1/FOXO3a/Wnt/ β -катенин [25, 26].

Роль IL-8 в патогенезе ОПП и ХБП преимущественно рассматривается как действие провоспалительного фактора на старте заболевания до развития почечного фиброза или постинфекционного гломерулонефрита [27, 28]. Однако, например, диабетическая нефропатия, признанная во всём мире основной причиной терминальной стадии почечной недостаточности, в последние годы рассматривается как воспалительное заболевание из-за вовлечения в её патогенез воспалительных медиаторов, включая IL-1 β и IL-8 [2, 10]. В исследовании 2025 года у пациентов с сердечной недостаточностью и терминальной стадией ХПН, проходящих гемодиализ, уровни IL-6, IL-8, IL-1 α и других цитокинов были значимо повышены, а показатель, например, IL-2Ra в крови с достоверностью 90% может предсказывать систолическую дисфункцию правого желудочка [2].

IL-33, член семейства IL-1, также играет роль в гомеостазе и восстановлении тканей, содержится в ядрах клеток эндотелия, эпителиальных клетках барьерных тканей и фибробластических стромальных клетках. Он высвобождается при повреждении клеток и активирует Myd88-зависимые сигнальные пути, экспрессирующие рецептор ST2 (IL-1RL1) [29]. Основываясь на

¹ ЛС не зарегистрировано в РФ

данных о том, что повреждение миокарда ишемией-реперфузией является основной причиной смертности у пациентов с ХБП, в эксперименте на животной модели было иммуногистохимически доказано, что при сочетании ХБП и ишемии-реперфузии миокарда наблюдаются статистически более высокие уровни миелопероксидазы, KIM-1 и IL-33 [30]. При диабетической нефропатии межклеточные взаимодействия через ось IL-33/ST2 были значимо усилены, как и концентрация сывороточного IL-33 и его экспрессия в эпителии канальцев почек, тогда как добавление антител против IL-33 ослабляло воспаление в почечном эпителии этой категории пациентов [31]. Однако данные об этой роли цитокина в ХБП малочисленны, и его значение в механизмах этой патологии находится в процессе изучения.

Помимо вышеуказанных медиаторов, не менее значимую роль в патогенезе фиброза при ХБП отводят тромбоцитарному фактору роста, IL-10, IL-13 и IL-17 [32]. IL-4 и IL-13 — известные активаторы Th2-ответа иммунитета, регулирующие дифференцировку наивных CD4⁺ Т-хелперов в Th2-клетки [33]. В 2024 году продемонстрирован ряд эффектов IL-13 у молодых реципиентов, где цитокин приостанавливал апоптоз клеток эпителия канальцев и способствовал регенерации посредством активации сигнального пути JAK/STAT *in vivo* и *in vitro*, имея перспективный терапевтический потенциал при ОПП [34].

В исследованиях последних лет высказана гипотеза, что IL-17 не только участвует в иммунопатогенезе аутоиммунного гломерулонефрита, но и запускает механизмы деструктивного воспаления почек через патологию эпителия почечных канальцев на уровне рибосом и трансляции [35, 36]. Известно, что IL-17 активирует несколько посттранскрипционных сигнальных путей сети РНК-связывающих белков, активируя пока не совсем ясные механизмы [37]. Этот факт был подтверждён экспериментом, где значимо повышенные уровни IL-17, RORγt и доля Th17-клеток были обнаружены в образцах ткани почек у животных при сепсис-ассоциированном ОПП [38]. Данные согласуются с результатами другой клинической работы, в которой при мембранозной нефропатии было зафиксировано значительное увеличение количества Th17-клеток и IL-17 в мононуклеарных клетках крови, а также существенное снижение числа Treg-клеток и уровня IL-10 [39]. При этом концентрация IL-17 в крови положительно коррелировала с протеинурией, а содержание IL-10 — отрицательно [39]. Однако подобные исследования (в том числе изучение Treg/Th17-клеток и IL-17 при ХБП и ОПП после аортокоронарного шунтирования) на сегодняшний день единичны, что подчёркивает актуальность дальнейших работ в этом направлении.

Действие коммуникационных молекул может быть и разнонаправленным. Ранее считалось, что IL-10 действует как антифиброзный цитокин, но в последние годы эта роль подверглась сомнению [40, 41]. Вместе с тем ряд новых исследований по-прежнему демонстрирует протекторную роль IL-10 при фиброзе почек; механизмы его действия изучены на линии мышей *IL-10*^{-/-} и клетках TCMK-1 (клеточная линия эпителия почечных канальцев мышей). Стресс эндоплазматического ретикулума (ERS), апоптоз и фиброз в почках у мышей *IL-10*^{-/-} были значимо более выражены, чем у мышей *IL-10*^{+/+} после односторонней обструкции мочеточника [42]. Экспериментальное лечение 4-фенилбутиратом² (ингибитором ERS) вызвало резкое снижение эпителиального стресса, апоптоза и факторов, связанных с фиброзом в тканях почек мышей *IL-10*^{-/-} по сравнению с контрольными животными, что доказало протективную роль цитокина в плане апоптоза и фиброза при ХБП [43]. Авторы считают, что антифиброзное действие IL-10 обусловлено ингибированием апоптоза, опосредованного стрессовым поражением эндоплазматического ретикулума. Протекторная роль IL-10 при почечном фиброзе, при артериальной гипертензии на фоне ХБП проявилась аналогично: цитокин показал защитную функцию, влияя на периваскулярный жир и адвентициальную оболочку сосудов почек и мозга [44].

В метаобзоре от 2022 года авторы пришли к выводу, что при тяжёлой инфекции на фоне ХБП, позитивное влияние IL-10 и Treg-клеток выражается в поддержании гомеостаза тканей почек путём ингибирования чрезмерной воспалительной реакции, регулирования иммунитета, задержки развития фиброза тканей и в содействии восстановлению тканей. По мнению авторов, IL-10 может быть связан с апоптозом клеток почечных канальцев и воспалительным ответом почек при прогрессировании ОПП, тем самым предотвращая трансформацию ОПП в ХБП, и он вполне может служить потенциальной терапевтической мишенью [45].

Программированная клеточная гибель является цитокиноопосредованным механизмом, на который влияют не только определённые цитокины, но и их концентрация и баланс на органном и

² ЛС не зарегистрировано в РФ

системном уровнях, а также микроокружение клетки и соотношение окислительных и восстановительных молекул в митохондриях [46, 47]. Несбалансированный гомеостаз эндоплазматического ретикулума при ХБП активирует несколько генов, связанных с фиброзом почек, таких как *TGF-β*, *IL-10*, *IL-1β* и α -гладкомышечный актин [48, 49]. Клетки ТСМК-1 эпителия почечных канальцев продемонстрировали апоптоз после экспериментального стресса, что приводило к развитию фиброза как конечного результата повреждения тканей почек с последующим воспалением. В этом процессе цитокины и окислительные радикалы продуцировались лейкоцитами, затем происходила пролиферация клеток эпителия, регенерация, синтез внеклеточного матрикса и образование рубцов [32, 42, 49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в последние годы исследование иммунных механизмов развития почечного фиброза и его регрессии при ОПП и ХБП расширило понимание защитных эффектов со стороны иммунных клеток, роль растворимых медиаторов и молекул межклеточной сигнализации. Результаты проанализированных экспериментальных исследований всё более проясняют триггерные воздействия и этапы развития апоптоза и фиброза паренхимы почек, способствуя разработке новых терапевтических подходов. Исследования роли про- и противовоспалительных цитокинов при остром и хроническом повреждении почечной паренхимы в коморбидности с сердечно-сосудистой патологией и сахарным диабетом стали весьма актуальны в последние годы, в том числе в разработке новых и оптимизации классических методов диагностики и лечения. Инновационные разработки эффективной иммунотерапии осложнений этой тяжёлой соматической патологии основаны на уточнённой протективной и иницирующей роли цитокинов при воздействии на организм пациентов разных эпигенетических факторов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. В.Г. Фисенко — определение концепции, работа с данными, написание черновика рукописи; В.В. Здор — определение концепции, работа с данными, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи; Е.В. Маркелова — валидация, пересмотр и редактирование рукописи. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты настоящей работы, гарантируют надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Источники финансирования. Отсутствуют.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Редакционная политика в отношении совместного использования данных к настоящей работе не применима, новые данные не собирали и не создавали.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рассмотрение и рецензирование. Рукопись направлена в редакцию в инициативном порядке. В рецензировании участвовал один внешний рецензент и член редакционной коллегии.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: V.G. Fisenko: conceptualization, data curation, writing—original draft; V.V. Zdor: conceptualization, data curation, writing—original draft, writing—review & editing; E.V. Markelova: validation, writing—review & editing. All the authors approved the version of the manuscript to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Funding sources: No funding.

Disclosure of interests: The authors have no relationships, activities, or interests for the last three years related to for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality: No previously obtained or published material (text, images, or data) was used in this study or article.

Data availability statement: The editorial policy regarding data sharing does not apply to this work, and no new data was collected or created.

Generative AI: No generative artificial intelligence technologies were used to prepare this article.

Provenance and peer-review: This paper was submitted unsolicited and reviewed following the standard procedure. The peer review process involved an external reviewer and a member of the editorial board.

Accepted for publication

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Puri B, Majumder S, Gaikwad AB. CRISPR/Cas9 based knockout of lncRNA MALAT1 attenuates TGF- β 1 induced Smad 2/3 mediated fibrosis during AKI-to-CKD transition. *Eur J Pharm Sci.* 2025;207:107044. doi: 10.1016/j.ejps.2025.107044 EDN: KMFYSS
2. Lv B, Wang Z, Suo Y, et al. IL-2R α is a potential biomarker for heart failure diagnosis of patients with end-stage renal disease and haemodialysis. *ESC Heart Fail.* 2025;12(1):118–132. doi: 10.1002/ehf2.15051 EDN: YWZZZV
3. Mohandes S, Doke T, Hu H, et al. Molecular pathways that drive diabetic kidney disease. *J Clin Invest.* 2023;133(4):e165654. doi: 10.1172/JCI165654 EDN: JSNOUU
4. Wang J, Zhao X, Wan YY. Intricacies of TGF- β signaling in Treg and Th17 cell biology. *Cell Mol Immunol.* 2023;20(9):1002–1022. doi: 10.1038/s41423-023-01036-7 EDN: CFLMQR
5. Napsheva AM, Khotko DN, Maslyakova GN, et al. Expression of proinflammatory markers TGF-PI, MMP-9 and FGFR in the kidneys of patients with urolithiasis during the development of chronic kidney disease. *Urologia.* 2024;(6):12–16. doi: 10.18565/urology.2024.6.12-16 EDN: UNJQTE
6. Ma TT, Meng XM. TGF- β /Smad and Renal Fibrosis. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1165:347–364. doi: 10.1007/978-981-13-8871-2_16
7. Livingston MJ, Shu S, Fan Y, et al. Tubular cells produce FGF2 via autophagy after acute kidney injury leading to fibroblast activation and renal fibrosis. *Autophagy.* 2023;19(1):256–277. doi: 10.1080/15548627.2022.2072054 EDN: GUDGPF
8. Higgins SP, Tang Y, Higgins CE, et al. TGF- β 1/p53 signaling in renal fibrogenesis. *Cell Signal.* 2018;43:1–10. doi: 10.1016/j.cellsig.2017.11.005
9. Su CT, See DHW, Huang YJ, et al. LTBP4 protects against renal fibrosis via mitochondrial and vascular impacts. *Circ Res.* 2023;133(1):71–85. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.123.322494 EDN: ZVTYAE
10. Araújo LS, Torquato BGS, da Silva CA, et al. Renal expression of cytokines and chemokines in diabetic nephropathy. *BMC Nephrol.* 2020;21(1):308. doi: 10.1186/s12882-020-01960-0
11. Gagliardini E, Benigni A. Role of anti-TGF-beta antibodies in the treatment of renal injury. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2006;17(1–2):89–96. doi: 10.1016/j.cytogfr.2005.09.005
12. Miyajima A, Chen J, Lawrence C, et al. Antibody to transforming growth factor-beta ameliorates tubular apoptosis in unilateral ureteral obstruction. *Kidney Int.* 2000;58(6):2301–2313. doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00414.x EDN: ETNCBD
13. Liu P, Zhang B, Chen Z, et al. m⁶A-induced lncRNA MALAT1 aggravates renal fibrogenesis in obstructive nephropathy through the miR-145/FAK pathway. *Aging.* 2020;12(6):5280–5299. doi: 10.18632/aging.102950 EDN: VHNHUP
14. Gao L, Zhong X, Jin J, et al. Potential targeted therapy and diagnosis based on novel insight into growth factors, receptors, and downstream effectors in acute kidney injury and acute kidney injury-chronic kidney disease progression. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):9. doi: 10.1038/s41392-020-0106-1 EDN: SXFMUX
15. Hwang SH, Lee YM, Choi Y, et al. Role of human primary renal fibroblast in TGF- β 1-mediated fibrosis-mimicking devices. *Int J Mol Sci.* 2021;22(19):10758. doi: 10.3390/ijms221910758 EDN: WVMHEF
16. Kayhan M, Vouillamoz J, Rodriguez DG, et al. Intrinsic TGF- β signaling attenuates proximal tubule mitochondrial injury and inflammation in chronic kidney disease. *Nat Commun.* 2023;14(1):3236. doi: 10.1038/s41467-023-39050-y EDN: CWCJWY
17. Kudlow JE, Bjorge JD. TGF alpha in normal physiology. *Semin Cancer Biol.* 1990;1(4):293–302.
18. Xian CJ. Expression of transforming growth factor-alpha mRNA and peptide in rodent kidneys. *Histochem Cell Biol.* 1999;111(6):467–475 doi: 10.1007/s004180050383 EDN: AWDUXV
19. Heuer JG, Harlan SM, Yang DD, et al. Role of TGF-alpha in the progression of diabetic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2017;312(6):F951–F962. doi: 10.1152/ajprenal.00443.2016

20. Chen J, Chen JK, Nagai K, et al. EGFR signaling promotes TGF β -dependent renal fibrosis. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(2):215–224. doi: 10.1681/ASN.2011070645
21. Prasad K, Mishra M. Mechanism of hypercholesterolemia-induced atherosclerosis. *Rev Cardiovasc Med.* 2022;23(6):212. doi: 10.31083/j.rcm2306212 EDN: YGMQTA
22. Ridker PM, Rane M. Interleukin-6 signaling and anti-interleukin-6 therapeutics in cardiovascular disease. *Circ Res.* 2021;128(11):1728–1746. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319077 EDN: NTBEWT
23. Murkamilov IT, Aitbae KA, Fomin VV, et al. Pro-inflammatory cytokines in patients with chronic kidney disease: interleukin-6 in focus. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2019;9(6):428–433. doi: 10.20514/2226-6704-2019-9-6-428-433 EDN: RPBVCV
24. Jin Z, Zhang Q, Liu K, et al. The association between interleukin family and diabetes mellitus and its complications: an overview of systematic reviews and meta-analyses. *Diabetes Res Clin Pract.* 2024;210:111615. doi: 10.1016/j.diabres.2024.111615 EDN: CCSOMH
25. Chen W, Yuan H, Cao W, et al. Blocking interleukin-6 trans-signaling protects against renal fibrosis by suppressing STAT3 activation. *Theranostics.* 2019;9(14):3980–3991. doi: 10.7150/thno.32352
26. Guo X, Zhu Y, Sun Y, Li X. IL-6 accelerates renal fibrosis after acute kidney injury via DNMT1-dependent FOXO3a methylation and activation of Wnt/ β -catenin pathway. *Int Immunopharmacol.* 2022;109:108746. doi: 10.1016/j.intimp.2022.108746 EDN: HNCAOK
27. Karzakova LM, Kudryashov SI, Borisova LV, et al. Features of the immunological profile of blood and urine in patients with post-infectious glomerulonephritis. *Klin Lab Diagn.* 2021;66(10):610–617. doi: 10.51620/0869-2084-2021-66-10-610-617 EDN: XBMDER
28. Zhou J, Li H, Zhang L, et al. Removal of inflammatory factors and prognosis of patients with septic shock complicated with acute kidney injury by hemodiafiltration combined with HA330-II hemoperfusion. *Ther Apher Dial.* 2024;28(3):460–466. doi: 10.1111/1744-9987.14108 EDN: ZNGYWX
29. Cayrol C, Girard JP. Interleukin-33 (IL-33): a critical review of its biology and the mechanisms involved in its release as a potent extracellular cytokine. *Cytokine.* 2022;156:155891. doi: 10.1016/j.cyto.2022.155891 EDN: SWFIYS
30. Beikoghli Kalkhoran S, Basalay M, He Z, et al. Investigating the cause of cardiovascular dysfunction in chronic kidney disease: capillary rarefaction and inflammation may contribute to detrimental cardiovascular outcomes. *Basic Res Cardiol.* 2024;119(6):937–955. doi: 10.1007/s00395-024-01086-6 EDN: BVMIWH
31. Ye Y, Huang A, Huang X, et al. IL-33, a neutrophil extracellular trap-related gene involved in the progression of diabetic kidney disease. *Inflamm Res.* 2025;74(1):15. doi: 10.1007/s00011-024-01981-7 EDN: IXCCAU
32. Lurje I, Gaisa NT, Weiskirchen R, Tacke F. Mechanisms of organ fibrosis: emerging concepts and implications for novel treatment strategies. *Mol Aspects Med.* 2023;92:101191. doi: 10.1016/j.mam.2023.101191 EDN: HRWWRD
33. Oweis AO, Al-Qarqaz F, Bodoor K, et al. Elevated interleukin 31 serum levels in hemodialysis patients are associated with uremic pruritus. *Cytokine.* 2021;138:155369. doi: 10.1016/j.cyto.2020.155369 EDN: AAJAWA
34. Yu C, Zhang J, Pei J, et al. IL-13 alleviates acute kidney injury and promotes regeneration via activating the JAK-STAT signaling pathway in a rat kidney transplantation model. *Life Sci.* 2024;341:122476. doi: 10.1016/j.lfs.2024.122476
35. Akhter S, Tasnim FM, Islam MN, et al. Role of Th17 and IL-17 cytokines on inflammatory and auto-immune diseases. *Curr Pharm Des.* 2023;29(26):2078–2090. doi: 10.2174/1381612829666230904150808 EDN: BVURZG
36. Li Y, Vyas SP, Mehta I, et al. The RNA binding protein Arid5a drives IL-17-dependent autoantibody-induced glomerulonephritis. *J Exp Med.* 2024;221(9):e20240656. doi: 10.1084/jem.20240656
37. Li X, Bechara R, Zhao J, et al. IL-17 receptor-based signaling and implications for disease. *Nat Immunol.* 2019;20(12):1594–1602. doi: 10.1038/s41590-019-0514-y
38. Luo C, Luo F, Man X, et al. Mesenchymal stem cells attenuate sepsis-associated acute kidney injury by changing the balance of Th17 cells/Tregs via Gal-9/Tim-3. *Curr Stem Cell*

- Res Ther.* 2023;18(4):540–550. doi: 10.2174/1574888x17666220511151343 EDN: ONTWYL
39. Ma DH, Yang XD, Hua QJ, et al. Changes and significance of Treg and Th17 in adult patients with primary membranous nephropathy. *Clin Nephrol.* 2021;96(3):155–164. doi: 10.5414/CN110333 EDN: TWMINU
40. Shih LJ, Yang CC, Liao MT, et al. An important call: suggestion of using IL-10 as therapeutic agent for COVID-19 with ARDS and other complications. *Virulence.* 2023;14(1):2190650. doi: 10.1080/21505594.2023.2190650
41. Matsuzaki S, Pouly JL, Canis M. IL-10 is not anti-fibrotic but pro-fibrotic in endometriosis: IL-10 treatment of endometriotic stromal cells in vitro promotes myofibroblast proliferation and collagen type I protein expression. *Hum Reprod.* 2023;38(1):14–29. doi: 10.1093/humrep/deac248 EDN: FQOIAA
42. Jung K, Lee T, Kim J, et al. Interleukin-10 protects against ureteral obstruction-induced kidney fibrosis by suppressing endoplasmic reticulum stress and apoptosis. *Int J Mol Sci.* 2022;23(18):10702. doi: 10.3390/ijms231810702 EDN: GDLDTM
43. Provenzano M, Andreucci M, Garofalo C, et al. The Association of matrix metalloproteinases with chronic kidney disease and peripheral vascular disease: a light at the end of the tunnel? *Biomolecules.* 2020;10(1):154. doi: 10.3390/biom10010154 EDN: CIFAGA
44. Guzik TJ, Nosalski R, Maffia P, Drummond GR. Immune and inflammatory mechanisms in hypertension. *Nat Rev Cardiol.* 2024;21(6):396–416. doi: 10.1038/s41569-023-00964-1 EDN: ZXOGCF
45. Wei W, Zhao Y, Zhang Y, et al. The role of IL-10 in kidney disease. *Int Immunopharmacol.* 2022;108:108917. doi: 10.1016/j.intimp.2022.108917 EDN: LLXPDI
46. Portilla D. Apoptosis, fibrosis and senescence. *Nephron Clin Pract.* 2014;127(1–4):65–69. doi: 10.1159/000363717
47. Sinuani I, Beberashvili I, Averbukh Z, Sandbank J. Role of IL-10 in the progression of kidney disease. *World J Transplant.* 2013;3(4):91–98. doi: 10.5500/wjt.v3.i4.91
48. Sun YB, Qu X, Caruana G, Li J. The origin of renal fibroblasts/myofibroblasts and the signals that trigger fibrosis. *Differentiation.* 2016;92(3):102–107. doi: 10.1016/j.diff.2016.05.008
49. Broughton G 2nd, Janis JE, Attinger CE. Wound healing: an overview. *Plast Reconstr Surg.* 2006;117(7 Suppl):1e-S-32e-S. doi: 10.1097/01.prs.0000222562.60260.f9 EDN: XTJCBL

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS' INFO

*** Здор Виктория Владимировна**, д-р мед. наук;
адрес: Россия, Владивосток, 690002, пр-кт Острякова, д. 2;
ORCID: 0000-0003-1085-3632;
eLibrary SPIN: 5018-1630;
e-mail: Victoria.zdor@mail.ru

Фисенко Василий Геннадьевич;
ORCID: 0000-0001-9641-0159;
eLibrary SPIN: 1231-5948;
e-mail: fishmendoc@mail.ru

Маркелова Елена Владимировна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0001-5846-851X;
eLibrary SPIN: 3661-5026;
e-mail: markelova.ev@tgmu.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

*** Victoria V. Zdor**, MD, Dr. Sci. (Medicine);
address: 2 Ostryakova ave, Vladivostok, Russia, 690002;
ORCID: 0000-0003-1085-3632;
eLibrary SPIN: 5018-1630;
e-mail: Victoria.zdor@mail.ru

Vasily G. Fisenko;
ORCID: 0000-0001-9641-0159;
eLibrary SPIN: 1231-5948;
e-mail: fishmendoc@mail.ru

Elena V. Markelova, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0001-5846851X;
eLibrary SPIN: 3661-5026;
e-mail: markelova.ev@tgmu.ru

Accepted for publication