

УДК 616.63-07: 616.155.3-008.1]-074

DOI: 10.17816/pmj37193-101

## ИССЛЕДОВАНИЕ МОНОЦИТАРНОГО ХЕМОТАКСИЧЕСКОГО ФАКТОРА В МОЧЕ

*А.М. Иванов<sup>1</sup>, Д.Ю. Соснин<sup>2\*</sup>, К.Р. Галькович<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург,

<sup>2</sup>Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,

<sup>3</sup>ООО «МедГарант», г. Пермь, Россия

## STUDY OF URINARY MONOCYTIC CHEMOTACTIC FACTOR

*A.M. Ivanov<sup>1</sup>, D. Yu. Sosnin<sup>2</sup>, K.R. Galkovich<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg,

<sup>2</sup>E.A. Vagner Perm State Medical University,

<sup>3</sup>Ltd «MedGarant», Perm, Russian Federation

В обзоре представлены данные о клинико-диагностическом значении исследования одного из компонентов протеома мочи – макрофагального хемотаксического протеина-1 (MCP-1). Наряду с общей характеристикой MCP-1 приведены данные об изменении его концентрации при различной патологии мочевыделительной системы. Показано, что при различных заболеваниях и состояниях исследования концентрации MCP-1 может быть важным диагностическим критерием при оценке воспалительных, метаболических, фиброзных и других поражениях почек.

**Ключевые слова.** Моноцитарный хемотаксический белок, MCP-1, моча, протеом мочи

The review presents the data on clinical diagnostic value of studying one of the components of urinary proteome - macrophage chemotactic protein -1 (MCP-1). Along with the general characteristics of MCP-1, there are given the data on changes in its concentration regarding various diseases of the urinary system. It was shown that for various diseases and research conditions, the concentration of MCP-1 can be an important diagnostic criterion in assessing inflammatory, metabolic, fibrotic and other renal lesions.

**Key words.** Monocytic chemotactic protein, MCP-1, urine, urinary proteome.

---

© Иванов А.М., Соснин Д.Ю., Галькович К.Р., 2020

тел. +7 (342) 23320 37

e-mail: sosnin\_dm@mail.ru

[Иванов А.М. – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической биохимии и лабораторной диагностики, главный специалист по лабораторной диагностике Министерства обороны РФ; Соснин Д.Ю. (\* контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии № 2, профпатологии и клинической лабораторной диагностики; Галькович К.Р. – кандидат медицинских наук, врач-уролог].

В последние годы проводятся многочисленные исследования протеома различных биологических жидкостей, в том числе и мочи. Особое место отводится исследованию роли различных биологически активных соединений, в частности цитокинам, хемокинам, адипокинам и другим.

Хемотаксис представляет собой направленную миграцию клеток по градиенту концентрации специфических хемотаксических молекул. Хемотаксические цитокины (хемокины) составляют класс провоспалительных цитокинов, необходимых для активации и привлечения в очаг воспаления нейтрофилов и моноцитов [8, 20, 37]. Данные молекулы представляют собой небольшие катионные белки (5–20 кДа), синтезирующиеся в клетках и тканях организма на начальных этапах иммунной реакции организма в ответ на появление патогена, аллергена или какого-либо повреждения [18, 21]. Они контролируют характер и степень инфильтрации тканей иммунными клетками [21]. Для стимуляции хемотаксиса достаточно присутствие низких наномолярных концентраций этих соединений.

Выделяют два основных класса хемокинов: альфа-хемокины и бета-хемокины. Альфа-хемокины (например интерлейкин-8) опосредуют преимущественно хемотаксис нейтрофилов, а бета-хемокины – преимущественно хемотаксис моноцитов и лимфоцитов. Типичным представителем класса бета-хемокинов является моноцитарный хемотаксический фактор (MCP-1) [8, 21]. В литературе можно встретить различные синонимы и обозначения данного белка: моноцитарный хемотаксический и активирующий фактор, моноцитарный хемотаксический

протеин-1, СС-хемокин, monocyte chemoattractant protein 1, CCL2 (C-C motif ligand 2), C-C motif chemokine ligand 2, MCAF, GDCF-2, HC11, HSMCR30, SCYA2, SMC-CF и другие.

Ген, кодирующий синтез MCP-1, расположен на 17-й хромосоме (17q11.2–q21.1) [31]. Его продукт – MCP-1 – представляет собой мономерный белок с молекулярной массой 13 кДа. Зрелый MCP-1 состоит из 76 аминокислот [6, 31], продуцируется многими типами клеток, включая фибробласты, эндотелиальные, эпителиальные, гладкомышечные, мезангиальные, астроцитарные, моноцитарные и микроглиальные клетки [6]. Указанный белок закрепляется в плазматической мембране эндотелиальных клеток гликозаминогликановыми боковыми цепями протеогликанов. Однако основным источником данного белка являются моноциты/макрофаги. Наиболее мощный известный индуктор синтеза MCP-1 – фактор роста тромбоцитов. Его выработка также усиливается под действием провоспалительных цитокинов.

Данный белок широко изучается при различных заболеваниях, в патогенезе которых отмечена инфильтрация мононуклеаров [7]. Традиционно MCP-1 исследуется в крови, где его концентрация колеблется в диапазоне от 0,228 до 0,475 нг/мл. У различных индивидуумов уровни данного хемокина могут значительно различаться, увеличиваясь при различных заболеваниях, особенно сопровождающихся инфильтрацией мононуклеарами [15, 28]. Кроме этого, указанный протеин был обнаружен в различных биологических жидкостях организма: в желчи [25, 36] ликворе [2, 40], в слезной жидкости [1, 5] и в слюне [4, 32]. Известно, что исследование состава различных биологических жидкостей обладает собственной, отличающейся от крови клинико-диагнос-

тической ценностью. Однако количество исследований, освещающих результаты исследования МСР-1 в биологических жидкостях, в том числе и жидкостях мочеиспускательной системы, явно недостаточно, несмотря на высокую частоту исследования мочи и достаточную простоту ее получения (таблица).

**Количество ссылок, обнаруженных по ключевым словам в различных базах данных (состояние на 19.08.2019)**

Ключевые слова	Сайт национального центра биотехнологической информации ( <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/</a> )	Сайт научной электронной библиотеки ( <a href="https://elibrary.ru">https://elibrary.ru</a> )
МСР-1	22 666	5845
МСР-1 в крови	10 699	79
МСР-1 в желчи	105	–
МСР-1 в ликворе	1378	–
МСР-1 в слезе	32	3
МСР-1 в слюне	55	1
МСР-1 в экссудатах	107	–
МСР-1 в моче	587	23
МСР-1 в сперме	15	1

Представленный обзор суммирует результаты исследований МСР-1 в моче.

В подавляющем количестве работ указывается на более высокое содержание МСР-1 в моче в сравнении с сывороткой крови. Так, по данным А.П. Реброва и соавт. [10], у практически здоровых взрослых медиана концентрации МСР-1 в моче составила 252,6 пг/мл при интерквартильном диапазоне 156,18–287,6 пг/мл, что в 4,19 раза превышало его содержание в сыворотке крови (медиана – 60,3, а интерквартильный диапазон 39,2–109,4 пг/мл).

Любое повреждение клеток паренхимы почек приводит к секреции ими медиаторов воспаления. Под воздействием провоспалительных цитокинов стимулируется продукция МСР-1, обеспечивающая миграцию лейкоцитов и моноцитов в область повреждения с формированием воспалительного инфильтрата. Учитывая более высокое по сравнению с сывороткой крови содержание МСР-1, бо-

лее широкую динамику изменения при воспалительных заболеваниях почек, можно предположить, что значительная часть МСР-1 образуется в почках. Основными источниками МСР-1 в моче считаются клетки тубулярного эпителия [11].

В ряде работ указывается на статистически значимое возрастание концентрации МСР-1 в моче пациентов с заболеваниями почек.

Повышение экскреции МСР-1 с мочой описано у больных активными протеинурическими формами хронического гломерулонефрита [3]. Уровень МСР-1 в моче больных с нефротическим синдромом был достоверно выше, чем у пациентов с умеренным мочевым синдромом. Определена связь содержания МСР-1 в моче у больных при формировании тубулоинтерстициального фиброза. Установлена высокая информативность (чувствительность и специфичность) показателя МСР-1 в моче как

маркера степени интерстициального фиброза и его значение в определении прогноза хронического гломерулонефрита [3].

В ряде исследований изучено содержание МСР-1 в моче больных системной красной волчанкой, осложненной поражением почек [12, 16, 22]. Авторы указывают на повышенный уровень МСР-1 в моче пациентов с волчаночным гломерулонефритом, тем самым подтверждая наличие диагностической ценности исследования концентрации этого показателя в моче для выявления поражения почек при системной красной волчанке. Рост концентрации МСР-1 также обнаружен и при другом васкулите с включением в патогенез аутоиммунного компонента – геморрагическом васкулите Шенлейн – Геноха [41]. При развитии повреждения почек, осложняющем данное заболевание, концентрация МСР-1 увеличивается в моче [41]. Возрастание экскреции МСР-1 с мочой описано у пациентов с локализацией воспаления в других органах, например, фиброзирующем альвеолите при системной склеродермии [19]. Авторы полагают, что подобное увеличение может отражать активность воспалительной реакции в ткани легкого [10].

В последние годы изучается роль МСР-1 в патогенезе мочекаменной болезни [43]. В экспериментальных исследованиях на модели уролитиаза у мышей продемонстрировано отсутствие заметного влияния МСР-1 на задержку кристаллов оксалата кальция. По данным исследователей, почечная продукция МСР-1 не увеличивается без отложения в почках кристаллов оксалатов кальция [24]. Предполагается, что избыточная экспрессия и повышенная продукция МСР-1 является следствием взаимодействия между эпителиальными клетками и кристаллами оксалата

кальция уже после их отложения в канальцах почки [19, 33].

Представляет интерес оценка МСР-1 в моче как перспективного биомаркера для прогнозирования снижения функции почек у больных сахарным диабетом 2-го типа [38, 39]. В исследованиях L. Wu et al. [42] установлена большая прогностическая ценность исследования сочетания цитокинов мочи, в частности, соотношения васкулоэндотелиального фактора роста/МСР-1 в сравнении с изолированным исследованием их концентрации в моче даже после пересчета на экскрецию креатинина.

Одним из важнейших вопросов современной нефрологии и урологии является обнаружение инфекционных поражений мочевыводящих путей. Их правильная диагностика – сложная и комплексная проблема вследствие распространенности у этих пациентов так называемой бессимптомной колонизации мочевыводящих путей. Перспективным лабораторным маркером, предсказывающим переход от колонизации к развитию заболевания, может быть МСР-1. В экспериментах на мышах продемонстрирована высокая прогностическая ценность исследования МСР-1 в моче. Авторы указывают на высокую прогностическую ценность разработанной модели, включающей использование МСР-1 в моче, не зависимой ни от генетических особенностей мышей, их возраста, вида и концентрации бактерий в моче [13]. Аналогичные исследования, подтверждающие диагностическую значимость исследования МСР-1 в моче, продемонстрированы и при бессимптомной бактериурии у людей [23].

У детей с поликистозной болезнью почек, наследуемой по аутосомно-доминантному типу, концентрация МСР-1 повышена

лишь в сыворотке крови, уровень данного белка в моче статистически значимо не отличался от такового у здоровых детей [9]. Противоположные данные приведены в публикациях других авторов [29]. По данным исследований A.L. Messchendorp et al. [29], существуют достоверные различия в экскреции с мочой MCP-1 и  $\beta_2$ -микроглобулина при прогрессировании этого заболевания, сопровождающегося снижением скорости клубочковой фильтрации.

Важным аспектом современной лабораторной диагностики является поиск новых, более совершенных маркеров острого повреждения почек [34]. На сегодняшний день предложены новые диагностические маркеры данного патологического состояния. Хотя сфера их использования ограничивается научными исследованиями, они демонстрируют существенные преимущества по сравнению с таким параметром, как концентрация креатинина [14, 30].

Трансплантация почек в настоящее время является наиболее перспективным методом лечения хронической почечной недостаточности. Существенным ограничением ее широкого применения является дефицит органов с сохранной функцией. Использование аллотрансплантатов с острым повреждением органа донора вследствие тромбоза сосудов считается серьезной проблемой трансплантологии. Важная задача при этом – поиск лабораторных маркеров, позволяющих прогнозировать функцию органа перед трансплантацией и в ближайшие сроки после нее. Среди ряда таких тестов предложено исследование содержания MCP-1 в моче [26]. По данным S.G. Mansour et al. [27], концентрация MCP-1 в моче, извлеченной из донорских органов при нефрэктомии, обладает незначительной прогностической ценно-

стью для оценки отсроченной функции трансплантата.

Морфологически идентифицируемым вариантом исхода многих хронических поражений почек является формирование фиброза почки. Фиброз органа возникает, как правило, вследствие хронического воспалительного процесса и характеризуется разрастанием соединительной ткани с появлением рубцовых изменений. На сегодняшний день фиброз рассматривается как реакция организма, направленная на изоляцию очага воспаления от окружающих тканей и системного кровотока, что является универсальным патогенетическим процессом, который постепенно приводит к нарушению специфических функций пораженного органа. В исходе длительного поражения почек и в конечном варианте тяжелой дисфункции органа часто формируется «сморщенная почка» – как морфологический субстрат необратимого исхода поражения органа. В отдельных исследованиях был изучен состав мочи с целью обнаружения специфических маркеров для прогнозирования и стратифицирования тяжести фиброза, в том числе путем исследования протеома мочи [26, 35]. При анализе протеома мочи с целью идентификации пациентов с риском развития фиброза почечной ткани установлен ряд перспективных маркеров для прогнозирования неблагоприятного течения патологического процесса, среди которых упоминается и MCP-1 [26, 35].

Особый интерес представляет диагностическая ценность анализа MCP-1 в моче у больных без существенного поражения почек. Так, в исследованиях у пациентов с метастазами в кости при лечении сфокусированным высокоинтенсивным ультразвуком под контролем магнитного резонанса

продемонстрировано снижение содержания МСР-1 в моче [17].

Таким образом, на сегодняшний день в литературе приводятся многочисленные данные об изменении содержания и диагностической ценности МСР-1 в моче при самых различных заболеваниях.

Однако до сих пор остается открытым вопрос о том, какой из источников МСР-1 в моче является основным: сывороточный МСР-1, профильтровавшийся в клубочке, или фракция МСР-1, синтезированная непосредственно клетками нефрона. Дальнейшие исследования помогут четко ответить на вопрос, является ли высокий уровень МСР-1 в моче следствием его гиперпродукции тканью почек или следствием концентрирования при формировании вторичной мочи.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Балацкая Н.В. Состав и свойства слезной жидкости здорового глаза человека. Справочник заведующего КДЛ. 2019; 1: 46–57.
2. Басанцова Н.Ю., Шишкин А.Н., Тибеккина Л.М., Иванов А.О. Церебровисцеральные нарушения у больных в остром периоде ишемического инсульта на фоне метаболического синдрома. Вестник СПбГУ. Серия 11. Медицина 2017; 3: 289–301.
3. Бобкова И.Н., Чеботарева Н.В., Козловская Л.В., Варшавский В.А., Голицына Е.П. Определение экскреции с мочой моноцитарного хемотаксического протеина-1 (МСР-1) и трансформирующего фактора роста-b1 (TGF-b1) – неинвазивный метод оценки тубулоинтерстициального фиброза при хроническом гломерулонефрите. Нефрология. 2006; 10 (4): 49–55.
4. Бунин В.А., Линькова Н.С., Пальцева Е.М., Козлов К.Л. Уровень цитокина МСР-1 в периферических тканях как маркер прогрессирования ишемической болезни сердца у лиц пожилого возраста. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017; 54: 14–15.
5. Воробьева И.В. Современные подходы к ранней диагностике, патогенетическому лечению диабетической ретинопатии. Вестник офтальмологии. 2016; 132 (5): 60–67.
6. Клиническая патофизиология: курс лекций. Под ред. В.А. Черешнева, П.Ф. Литвицкого, В.Н. Цыгана. 2-е изд., испр. и доп. СПб: СпецЛит 2015; 472.
7. Колотов К.А., Распутин П.Г. Моноцитарный хемотаксический протеин-1 в физиологии и медицине. Пермский медицинский журнал. 2018; 35 (3): 99–105.
8. Москалев А.В., Рудой А.С., Апчел В.Я. Хемокины, их рецепторы и особенности развития иммунного ответа. Вестник военно-медицинской академии 2017; 2 (58): 182–187.
9. Папуж С.В., Длин В.В., Виноградова Т.В., Леонтьева И.В., Тутельман К.М., Фомин Д.К., Люгай О.О. Роль профиброгенных цитокинов в прогрессировании почечного и сердечно-сосудистого повреждения у детей с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек. Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2014; 3: 91–98.
10. Ребров А.П., Патрикеева Д.А., Захарова Н.Б., Карпова О.Г., Оксеньчук А.Н. Диагностическое значение определения факторов ангиогенеза и показателей цитокинового состава в сыворотке крови и моче у пациентов с системной склеродермией. Терапевтический архив 2014; 86 (5): 18–25.
11. Сираева Л.Р., Кальметьева Л.Р., Камиллов Ф.Х., Еникеева З.М. Клинико-лабораторные маркеры обмена соединительной ткани при гломерулонефрите у детей. Нефрология 2014; 18 (3): 70–76.

12. *Adhya Z., El Anbari M., Anwar S., Mortimer A., Marr N., Karim M.Y.* Soluble TNF-R1, VEGF and other cytokines as markers of disease activity in systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Lupus* 2019; 28 (6): 713–721.
13. *Armbruster C.E., Smith S.N., Mody L., Mobley H.L.T.* Urine Cytokine and Chemokine Levels Predict Urinary Tract Infection Severity Independent of Uropathogen, Urine Bacterial Burden, Host Genetics, and Host Age. *Infect Immun* 2018; 86 (9): e00327–00418.
14. *Beker B.M., Corleto M.G., Fieiras C., Musso C.G.* Novel acute kidney injury biomarkers: their characteristics, utility and concerns. *Int Urol Nephrol* 2018; 50 (4): 705–713.
15. *Bielinski S.J., Pankow J.S., Miller M.B., Hopkins P.N., Eckfeldt J.H., Hixson J., Liu Y., Register T., Myers R.H., Arnett D.K.* Circulating MCP-1 levels shows linkage to chemokine receptor gene cluster on chromosome 3: the NHLBI family heart study follow-up examination. *Genes Immunity* 2007; 8 (8): 684–690.
16. *Brunner H.I., Bennett M.R., Gulati G., Abulaban K., Klein-Gitelman M.S., Ardoin S.P., Tucker L.B., Rouster-Stevens K.A., Witte D., Ying J., Devarajan P.* Urine Biomarkers to Predict Response to Lupus Nephritis Therapy in Children and Young Adults. *J Rheumatol* 2017; 44 (8): 1239–1248.
17. *Busbebri A., Czarnota G., Zhang L., Hynynen K., Huang Y., Chan M., Chu W., Dennis K., Mougenot C., Coccagna J., Sabgal A., Chow E., DeAngelis C.* Urinary cytokines/chemokines after magnetic resonance-guided high intensity focused ultrasound for palliative treatment of painful bone metastases. *Ann Palliat Med* 2017; 6 (1): 34–54.
18. *Callewaere C., Banisadr G., Rostene W., Parsadaniantz S.M.* Chemokines and chemokine receptors in the brain: implication in neuroendocrine regulation. *J Mol Endocrinol* 2007; 38: 355–363.
19. *Chirackal R.S., Jayachandran M., Wang X., Edeb S., Haskic Z., Perinpam M., Haliling T.M., Mehta R., Rivera M.E., Lieske J.C.* Urinary extracellular vesicles associated MCP-1 and NGAL derived from specific nephron segments differ between calcium oxalate stone formers and controls. *Am J Physiol Renal Physiol* 2019; 317 (6): 1475–1482.
20. *Cipitelli M.D.C., Amâncio Paiva I., Badolato-Corrêa J., de-Oliveira-Pinto L.M.* Influence of chemokines on the endothelial permeability and cellular transmigration during dengue. *Immunol Lett* 2019; 212: 88–97.
21. *De-Oliveira-Pinto L.M., Marinho C.F., Povoia T.F., de Azeredo E.L., de Souza L.A., Barbosa L.D., Motta-Castro A.R., Alves A.M., Ávila C.A., de Souza L.J., da Cunha R.V., Damasco P.V., Paes M.V., Kubelka C.F.* Regulation of inflammatory chemokine receptors on blood T cells associated to the circulating versus liver chemokines in dengue fever. *PLoS One* 2012; 7 (7): e38527.
22. *Dong X., Zheng Z., Luo X., Ding J., Li Y., Li Z., Li S., Rong M., Fu Y., Wu Z., Zhu P.* Combined utilization of untimed single urine of MCP-1 and TWEAK as a potential indicator for proteinuria in lupus nephritis: A case-control study. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97 (16): e0343.
23. *Grönberg-Hernández J., Sundén F., Connolly J., Svanborg C., Wullt B.* Genetic control of the variable innate immune response to asymptomatic bacteriuria. *PLoS One* 2011; 6 (11): e28289.
24. *Khan S.R., Glenton P.A.* Experimentally induced hyperoxaluria in MCP-1 null mice. *Urol Res* 2011; 39 (4): 253–258.
25. *Kruglov E.A., Nathanson R.A., Nguyen T., Dranoff J.A.* Secretion of MCP-1/CCL2 by bile

duct epithelia induces myofibroblastic trans-differentiation of portal fibroblasts. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290 (4): G765–771.

26. Mansour S.G., Puthumana J., Coca S.G., Gentry M., Parikh C.R. Biomarkers for the detection of renal fibrosis and prediction of renal outcomes: a systematic review. *BMC Nephrol* 2017; 18 (1): 72.

27. Mansour S.G., Puthumana J., Reese P.P., Hall I.E., Dosbi M.D., Weng F.L., Schröppel B., Thiessen-Philbrook H., Bimali M., Parikh C.R. Associations between Deceased-Donor Urine MCP-1 and Kidney Transplant Outcomes. *Kidney Int Rep* 2017; 2 (4): 749–758.

28. McDermott D.H., Yang Q., Kathiresan S., Cupples L.A., Massaro J.M., Keaney J.F., Larson M.G., Vasan R.S., Hirschhorn J.N., O'Donnell C.J., Murphy P.M., Benjamin E.J. CCL2 polymorphisms are associated with serum monocyte chemoattractant protein-1 levels and myocardial infarction in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005; 112 (8): 1113–1120.

29. Messchendorp A.L., Meijer E., Boertien W.E., Engels G.E., Casteleijn N.F., Spithoven E.M., Losekoot M., Burgerhof J.G.M., Peters D.J.M., Gansevoort R.T. DIPAK Consortium. Urinary Biomarkers to Identify Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Patients with a High Likelihood of Disease Progression. *Kidney Int Rep* 2017; 3 (2): 291–301.

30. Musiał K., Bargenda A., Drożdż D., Zwolińska D. New Markers of Inflammation and Tubular Damage in Children with Chronic Kidney Disease. *Dis Markers* 2017; 2017: 9389432.

31. Naruse K., Ueno M., Satoh T., Nomiyama H., Tei H., Takeda M., Ledbetter D.H., Coillie E.V., Opdenakker G., Gunge N., Sakaki Y., Iio M., Miura R. A YAC contig of the human CC chemokine genes clustered on chromosome 17q11.2. *Genomics* 1996; 34: 236–240.

32. Nisba K.J., Suresh A., Anilkumar A., Padmanabhan S. MIP-1 $\alpha$  and MCP-1 as salivary biomarkers in periodontal disease. *Saudi Dent J* 2018; 30 (4): 292–298.

33. Okamoto M., Kohjimoto Y., Iba A., Saji F., Hara I., Shigematsu T. Calcium oxalate crystal deposition in metabolic syndrome model rat kidneys. *Int J Urol* 2010; 17 (12): 996–1003.

34. Parikh C.R., Mansour S.G. Perspective on Clinical Application of Biomarkers in AKI. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28 (6): 1677–1685.

35. Park M., Katz R., Shlipak M.G., Weiner D., Tracy R., Jotwani V., Hughes-Austin J., Gabbai F., Hsu C.Y., Pfeiffer M., Bansal N., Boston A., Gutierrez O., Sarnak M., Levey A., Ix J.H. Urinary Markers of Fibrosis and Risk of Cardiovascular Events and Death in Kidney Transplant Recipients: The FAVORIT Trial. *Am J Transplant* 2017; 17 (10): 2640–2649.

36. Ramm G.A., Shepherd R.W., Hoskins A.C., Greco S.A., Ney A.D., Pereira T.N., Bridle K.R., Doecke J.D., Meikle P.J., Turlin B., Lewindon P.J. Fibrogenesis in pediatric cholestatic liver disease: role of taurocholate and hepatocyte-derived monocyte chemotaxis protein-1 in hepatic stellate cell recruitment. *Hepatology* 2009; 49 (2): 533–544.

37. Ruffini P.A., Morandi P., Cabioglu N., Altundag K., Cristofanilli M. Manipulating the chemokine-chemokine receptor network to treat cancer. *Cancer* 2007; 109: 2392–2404.

38. Satirapoj B., Dispan R., Radinabamed P., Kitiyakara C., Satirapoj B., Dispan R., Radinabamed P., Kitiyakara C. Urinary epidermal growth factor, monocyte chemoattractant protein-1 or their ratio as predictors for rapid loss of renal function in type 2 diabetic patients with diabetic kidney disease. *BMC Nephrol* 2018; 19 (1): 246.

39. Thakur V., Chattopadhyay M. Early Urinary Markers for Diabetic and Other Kid-

ney Diseases. *Curr Drug Targets* 2018; 19 (7): 825–831.

40. *Vijayakumar U.G., Milla V., Cynthia Stafford M.Y., Bjourson A.J., Duddy W., Duguez S.M.* A Systematic Review of Suggested Molecular Strata, Biomarkers and Their Tissue Sources in ALS. *Front Neurol* 2019; 10: 400.

41. *Wang J., Ying Q., Zhong S., Chen Y., Di Y., Dai X., Zheng J., Shen M.* Elevated urinary monocyte chemoattractant protein-1 levels in children with Henoch-Schonlein purpura nephritis. *Pediatr Neonatol* 2018; 59 (3): 238–243.

42. *Wu L., Li X.Q., Chang D.Y., Zhang H., Li J.J., Wu S.L., Zhang L.X., Chen M., Zhao M.H.* Associations of urinary epidermal growth factor

and monocyte chemotactic protein-1 with kidney involvement in patients with diabetic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 1–7.

43. *Yang X., Yang T., Li J., Yang R., Qi S., Zhao Y., Li L., Li J., Zhang X., Yang K., Xu Y., Liu C.* Metformin prevents nephrolithiasis formation by inhibiting the expression of OPN and MCP-1 in vitro and in vivo. *Int J Mol Med* 2019; 43 (4): 1611–1622.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материал поступил в редакцию 12.11.2019