

© Н.М. Степанова, О.В. Бурдейна, В.Є. Дріянська, В.С. Савченко, М.О. Колесник, 2016

УДК: 4. 616.61:616.381-089.819

Н.М. СТЕПАНОВА, О.В. БУРДЕЙНА, В.Є. ДРІЯНСЬКА, В.С. САВЧЕНКО, М.О. КОЛЕСНИК
СИСТЕМНІ ЕФЕКТИ ЛОКАЛЬНОЇ ПРОДУКЦІЇ ПРО- ТА ПРОТИФІБРОГЕННИХ
МЕДІАТОРІВ У ХВОРИХ НА ХХН V ПД

N. STEPANOVA, O. BURDEYNA, V. DRIYANSKA, V. SAVCHENKO, M. KOLESNYK
SYSTEMIC EFFECTS OF LOCAL PRODUCTION OF PRO- AND ANTI-FIBROGENIC
MEDIATORS IN PERITONEAL DIALYSIS PATIENTS

ДУ «Інститут нефрології НАМН України»

SI «Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Sciences»

Ключові слова: перитонеальний діаліз, перитонеальний фіброз, моноцитарний хемотаксичний протеїн-1, інтерлейкін-10.

Key words: peritoneal dialysis, peritoneal fibrosis, monocytic chemoattractant protein-1, interleukin-10.

Резюме. Результати досліджень останніх років демонструють вирішальну роль медіаторів фіброгенезу у розвитку перитонеального фіброзу у ПД-пацієнтів.

Метою роботи було визначити інтраперитонеальну продукцію моноцитарного хемотаксичного протеїну -1 (MCP-1) та інтерлейкіну 10 (ІЛ-10) у хворих на ХХН VД, які лікуються перитонеальним діалізом, дослідити їх вплив на адекватність діалізу.

Пацієнти та методи. Проспективне обсерваційне дослідження за участю 18 хворих на ХХН V стадії з недиабетогенним ураженням нирок, які лікувались постійним амбулаторним перитонеальним діалізом (ПАПД). Межі нормальних значень (референтний діапазон) були отримані на основі результатів дослідження 10 умовно-здорових осіб. Методом твердофазного імуноферментного аналізу у сироватці крові та ексфузаті досліджували рівні ІЛ-10 та МСП-1. Показники адекватності ПАПД оцінювали шляхом визначення концентрацій сечовини й креатиніну у плазмі, діалізаті та сечі, розраховували тижневий кліренс креатиніну (CrCl), діалізний (Kt/Vd), ренальний (Kt/Vr) та загальний тижневий кліренс сечовини (Kt/V).

Результати. В усіх обстежених ПД-пацієнтів, у порівнянні з умовно здоровими донорами, спостерігалось достовірне підвищення концентрації ІЛ-10 та МСП-1 ($p < 0,0001$ та $p = 0,004$, відповідно). У той же час, концентрація досліджуваних цитокінів у ексфузаті хворих не залежала від їх рівня у сироватці крові ($r = -0,08$; $p = 0,7$ та $r = 0,38$; $p = 0,13$, відповідно).

Вміст МСП-1 у хворих з адекватним ПД ($Kt/V \geq 1,7$) був достовірно вищий у порівнянні з $Kt/V < 1,7$ ($p = 0,004$). CrCl статистично значимо залежав від інтраперитонеальної концентрації ІЛ-10 ($p = 0,01$), тоді як загальне тижневе Kt/V, Kt/Vr та рівень добової УФ мав зворотну залежність з вмістом МСП-1 у ексфузаті крові ($p = 0,003$; $p = 0,05$ та $p = 0,03$, відповідно). CrCl, навпаки, мав пряму регресійну залежність від вмісту МСП-1 у ексфузаті ($p < 0,0001$).

Висновки. Визначена нами регресійна залежність дозволила верифікувати клінічні показники, які статистично значимо пов'язані з інтраперитонеальною продукцією МСП-1 та ІЛ-10.

Результати цього дослідження надали попередні докази того, що рівні МСП-1 та ІЛ-10 у ексфузаті ПД-пацієнтів статистично значимо пов'язані з адекватністю ПД, і можуть бути використані у якості маркерів зниження перитонеальної функції. Подальші дослідження необхідні для визначення впливу локальної продукції про- та проти-фіброгенних медіаторів на адекватність ПД.

Summary. Peritoneal fibrosis (PF) is a common morphological change in peritoneal dialysis (PD) patients. With the progression of PF, peritoneal membrane function is impaired, which leads to ultrafiltration failure. Results of studies in recent years show the crucial role of high production monocytic chemoattractant protein -1 (MCP-1) of peritoneal fibrosis in PD-patients. The aim was to determine intraperitoneally production of IL-10 and MCP-1 and its relationship with clinical and laboratory parameters of adequacy of dialysis.

Patients and methods. A prospective observational study involved 18 patients with CKD stage V with non-diabetic nephropathy, were treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis (PAPD). The limits of the normal range (reference range) were obtained from the survey results of 10 conditionally healthy individuals. ELISA method in serum and peritoneal dialysis effluent (PDE) investigated levels of IL-10 and MSP-1. PAPD adequacy indicators evaluated by determining the concentration of urea and creatinine in plasma, urine and dialysate, calculated weekly creatinine clearance (CrCl), dialysis (Kt / Vd), renal (Kt / Vr) and total weekly urea clearance (Kt / V).

Results. In all of the PD-patients compared to healthy donors conventionally, there was a significant increase in

Степанова Наталя Михайлівна
nmstep@ukr.net

concentration of the cytokines. We determined the positive regression relationship between the concentration of MCP-1 and IL-10 in PDE and the level of total weekly (Kt / V) and renal (Kt / Vr).

Conclusions. We determined the regression dependence, which allowed to identify clinical parameters that are most closely (statistically significant) related to intraperitoneal production of MCP-1 and IL-10.

ВСТУП. В Україні, як і в усьому світі, перитонеальному діалізу (ПД) відводиться важлива роль у вирішенні проблеми забезпечення нирковою замісною терапією (НЗТ) хворих на хронічну хворобу нирок V стадії (ХХН) [14]. Станом на 01.01.2016 року, за даними національного реєстру хворих на ХХН, ПД лікуються 927 хворих, що становить 12,2% у структурі НЗТ в Україні [2].

Оптимізація лікування методом ПД загалом, та постійним амбулаторним перитонеальним діалізом (ПАПД) зокрема, відбувається завдяки технічному прогресу і накопиченню знань щодо фізіології очеревини, метаболічного обміну, тощо [18]. Проте сучасний рівень лікування методом ПД, включаючи й можливість впливу на основні причини, що обмежують ефективність методики, не дозволяє розглядати його як довгострокову модальність діалітичної терапії [5]. За даними чисельних досліджень виживання методики майже у половини хворих обмежується лише 5 роками, після чого хворий потребує переведення на лікування іншими модальностями НЗТ [1,6,9].

Постійний вплив діалізуючих розчинів з високим вмістом глюкози та продуктів її деградації, епізоди механічних та інфекційних ускладнень призводять до підвищеної секреції макрофагами й перитонеальними мезотеліальними клітинами прозапальних медіаторів і факторів росту, що викликає хронічне запалення у черевній порожнині, неоваскуляризацію та епітеліально-мезенхімальну трансформацію мезотелію і, як наслідок, розвиток фіброзного пошкодження перитонеальної мембрани [12].

Перитонеальний фіброз діагностується у 50% та 80% ПД-пацієнтів протягом одного й двох років лікування, відповідно [4,10]. Ключову роль в індукції та прогресуванні фіброзу відіграє моноцитарний хемотаксичний протеїн типу 1 (MCP-1), основною функцією якого є залучення до перитонеуму моноцитів / макрофагів та їх активація [3]. У той же час, до черевної порожнини вивільняються цитокіни з протизапальною активністю, у тому числі й інтерлейкін -10 (ІЛ-10), який пригнічує експресію численних прозапальних медіаторів, що зменшує

приплив макрофагів [17]. Крім того, ІЛ-10 зменшує утворення надлишкової кількості фіброзної тканини у серці, легенях, печінці та нирках [13].

Кілька попередніх досліджень, зосереджені на кореляції між вмістом у ексфузаті прозапальних цитокінів та швидкістю перитонеального транспорту, продемонстрували негативний вплив хронічного місцевого запалення на функцію перитонеуму [7,8,19]. Тим не менш, локальна продукція про- та проти- фіброгенних медіаторів, а також їх вплив на функцію очеревини і адекватність перитонеального діалізу залишається не визначеною.

МЕТОЮ нашої роботи було визначити інтраперитонеальну продукцію MCP-1 і ІЛ-10 у хворих на ХХН VД, які лікуються перитонеальним діалізом та дослідити їх вплив на адекватність діалізу.

ПАЦІЄНТИ ТА МЕТОДИ. Проспективне обсерваційне дослідження за участю 18 хворих на ХХН V стадії з недіабетогенним ураженням нирок, які лікувались постійним амбулаторним перитонеальним діалізом (ПАПД) в умовах ДУ «Інститут нефрології НАМН України» з січня 2012 по червень 2016 років. Усі хворі були чоловічої статі, віком 49,6±5,9 років. Лікування ПАПД здійснювали використовуючи Dianeal PD4 з концентрацією глюкози 1,36% і 2,27% у подвійних мішках «Твін Бег» по 2,0 л (Baxter Healthcare Corporation, США). Критерії включення пацієнтів до дослідження:

- вік хворих 18-75 років,
- тривалість лікування ПД не менше трьох місяців,
- наявність письмової інформованої згоди пацієнта на участь у дослідженні.

Критерії виключення:

- госпіталізація з будь-якої причини та/або ПД-асоційований перитоніт на протязі місяця, що передував дослідженню,
- наявність новоутворень будь-якої локалізації.

Дослідження було схвалене комітетом з біоетики ДУ «Інститут нефрології НАМНУ».

Клінічну характеристику включених у дослідження пацієнтів подано у таблиці 1.

Таблиця 1

Характеристика обстежених ПД-пацієнтів

Чоловіки (%)	100
Вік (роки)	49,6±5,9
Тривалість лікування ПД (місяці)	29 [18,5-37]
Перенесений ПД-асоційований перитоніт в анамнезі (%)	28
Індекс коморбідності Чарлсона (бали)	5,57±1,5

Продовження табл. 1

ІМТ (кг/м ²)	27,4±3,9
Діурез (мл)	750 [400-1200]
Холестерин (ммоль/л)	5,2±1,2
Нь (г/л)	106,7±19,6
Систолічний АТ (мм.рт.ст.)	137±14,2
Діастолічний АТ (мм.рт.ст.)	82±11,9
Феритин (нг/мл)	548 [368,5-842,8]
Альбумін (г/л)	36,8±13,2
Kt/V загальний	1,78 [1,62-2,54]
Середня ультрафільтрація (мл)	600 [400-830]
CrCl (л/тиждень)	58,2±17,7

Методом твердофазного імуноферментного аналізу у сироватці крові та ексфузаті (після нічної експозиції) досліджували рівні ІЛ-10 та МСП-1 з використанням реактивів фірми «Вектор-Бест» (Росія). Межі нормальних значень (референтний діапазон) були отримані на основі результатів дослідження 10 умовно-здорових осіб. Дослідження виконувались у лабораторії імунології ДУ «Інститут нефрології НАМН України».

Показники адекватності ПАПД оцінювали шляхом визначення концентрацій сечовини й креатиніну у плазмі, діалізаті та сечі, зібраних за добу; використовували біохімічний аналізатор «FlexoJunior» (Нідерланди). За зазначеними показниками розраховували тижневий кліренс креатиніну (CrCl), який нормалізували до площі поверхні тіла, діалізний (Kt/Vd), ренальний (Kt/Vr) та загальний тижневий кліренс сечовини (Kt/V) [15]. Об'єм розподілення сечовини (V) розраховували за формулою Watson. Швидкість перитонеального транспорту розраховували за допомогою стандартного тесту перитонеальної рівноваги (PET), з використанням D/P креатиніну [15].

Крім того, в рутинній клінічній практиці у пацієнтів визначали вміст глюкози, альбуміну, елек-

тролітів сироватки (Ca, K, Na, P), С-реактивного протеїну крові (СРП), паратгормону, показники обміну заліза (феритин, % насичення трансферину залізом) та ліпідного спектру крові: загальний холестерин (ЗХС), холестерин ліпопротеїдів низької (ХС ЛПНЩ) й високої (ХС ЛПВЩ) щільності, тригліцериди (ТГ). Вищезазначені дослідження виконувались у клініко-діагностичній лабораторії ДУ «Інститут нефрології НАМН України», свідоцтво про атестацію № ПТ 150/14, видане 28.04.2014, чинне до 27.04.2018.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми «MedCalc». Через невелику вибірку даних кількісні характеристики представлені як медіана (Me) і інтерквартильний розмах [Q25-Q75]. Для їх порівняння використовували критерій Манна-Уїтні (U). Достовірність кореляційного зв'язку визначали за допомогою рангового коефіцієнту Пірсона (r).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. В усіх обстежених ПД-пацієнтів, у порівнянні з умовно здоровими донорами, спостерігалось достовірне підвищення досліджуваних показників крові (табл. 2).

Таблиця 2

Вміст ІЛ-10 та МСП-1 у сироватці крові та ексфузаті ПД-пацієнтів

Me [Q25-Q75]	Умовно-здорові донори (n=10)	ПД-пацієнти (n=18)		P Манна-Уїтні*
		кров	ексфузат	
ІЛ-10 (пг/мл)	3,6 [2,7-4,4]	56 [13,6-154,6]	8 [5,8-159,5]	<0,0001
МСП-1 (пг/мл)	164,2 [59-182]	192,3 [141-257,1]	14,3 [8-26,4]	0,004

*Примітка: p у порівнянні досліджуваних показників крові умовно-здорових донорів та ПД-хворих

Концентрація ІЛ-10 та МСП-1 у ексфузаті хворих не залежала від їх рівня у сироватці крові: r = -0,08; p = 0,7 та r = 0,38; p = 0,13, відповідно.

Дослідження інтраперитонеальної продукції зазначених медіаторів залежно від адекватності ПД визначило достовірне підвищення МСП-1 у пацієнтів з Kt/V<1,7 (табл. 3).

Таблиця 3

Вміст ІЛ-10 та МСР-1 у ексфузаті ПД-пацієнтів залежно від адекватності діалізу

Me [Q25-Q75]	ПД-пацієнти (n=18)		P Манна-Уїтні
	Kt/V<1,7 (n=8)	Kt/V≥1,7 (n=10)	
ІЛ-10 (пг/мл)	9 [5,9-270]	8 [6,2-142]	0,6
МСР-1 (пг/мл)	31,3 [23,1-37,8]	14,6 [12-25,6]	0,008

Крім того, нами проаналізовано вміст медіаторів залежно від перенесеного ПД-асоційованого перитоніту в анамнезі. Вміст ІЛ-10 у ексфузаті хворих, які перенесли перитоніт (n=5) був статистично значимо підвищеним у порівнянні з пацієнтами без такого (n=13): 140 [6,8-257] проти 6,2 [3,8-8] пг/мл (p = 0,01). Рівень МСР-1, на відміну від даних А. Malik [11], навпаки, був достовірно нижчим: 13,6 [0,8-17,8] проти 25,6 [11,6-33,5] пг/мл, відповідно (p=0,04). Проте, отримані нами результати свідчать на користь гіпоте-

зи Ryouji Ogata зі співавторами, які експериментально продемонстрували цитокін-індуковану супресію МСР-1 у відповідь на інтраперитонеальне введення ліпополісахаридів [16]. Слід зауважити на незначній кількості пацієнтів, які перенесли ПД-асоційований перитоніт у даній когорті, що обмежує остаточну інтерпретацію отриманих результатів.

Аналіз кореляційного зв'язку досліджуваних медіаторів з клініко-лабораторними показниками ПД-пацієнтів продемонстровано у таблиці 4.

Таблиця 4

Кореляційний зв'язок між вмістом ІЛ-10 й МСР-1 у ексфузаті та клініко-лабораторними показниками ПД-пацієнтів

Показник		r	p
ІЛ-10 (пг/мл)	ЛПВЩ (ммоль/л)	-0,64	0,002
	ПТГ (пг/мл)	0,81	0,0001
	Добовий діурез (мл)	-0,5	0,01
МСР-1(пг/мл)	Kt/Vr	-0,5	0,05
	Kt/V	-0,72	0,001
	Альбумін сироватки (ммоль/л)	0,7	0,01
	D/P Cr	0,89	0,0001
	Добова ультрафільтрація	-0,52	0,03
	% насичення трансферину залізом	-0,7	0,004
	ПТГ (пг/мл)	-0,64	0,005
	Са сироватки (ммоль/л)	-0,84	0,0001
	Тривалість лікування (місяці)	-0,6	0,01

Наступним етапом нашої роботи було визначити вплив інтраперитонеальної концентрації досліджуваних медіаторів на показники адекватності діалізу. За допомогою однофакторного регресійного аналізу нами встановлено достовірну залежність

тижневого кліренсу креатиніну (CrCl) та рівня ПТГ крові від вмісту ІЛ-10: чим вищим був вміст проти-запального цитокіну, тим вищими були зазначені показники (табл. 5, рис. 1).

Таблиця 5

Залежність клініко-лабораторних показників, що відображають адекватність ПД від вмісту ІЛ-10 в ексфузаті хворих

Параметр	Коефіцієнт регресії	Станд. похибка	95% ДІ	F	P
$y = 52,7410 + -0,04994 x$					
CrCL	52,7410	3,0355	46,4- 59,2	7,6	0,01
$y = 350,3132 + 3,7997 x$					
ПТГ	350,3	103,7	133,2 - 567,5	38,8	<0,0001

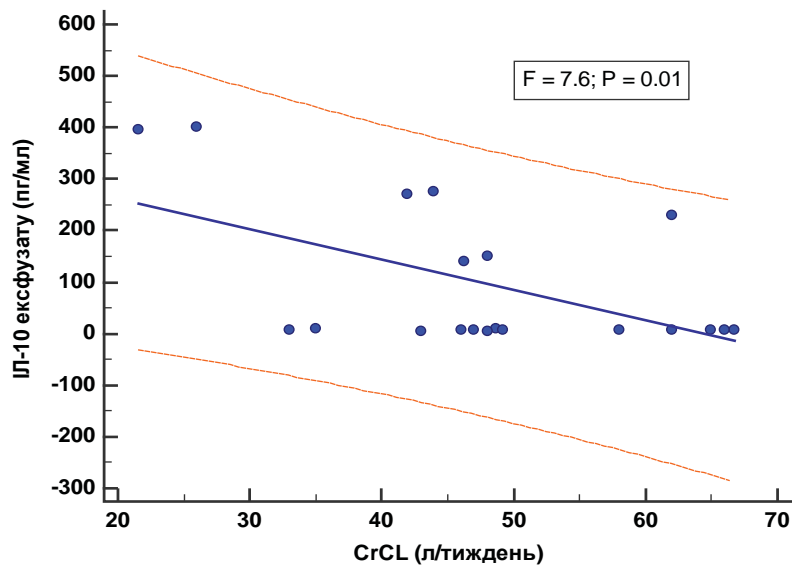


Рис. 1. Регресійна залежність CrCl від вмісту ІЛ-10 у ексфузаті ПД-пацієнтів.

Від концентрації МСР-1 у ексфузаті хворих залежали загальне тижневе Kt/V, Kt/V_т та рівень добової УФ (табл. 6). Чим нижчим був вміст МСР-1, тим вищими були зазначені показники (рис. 2, 3).

Таблиця 6

Залежність клініко-лабораторних показників, що відображають адекватність ПД від вмісту МСР-1 в ексфузаті хворих

Параметр	Коефіцієнт регресії	Станд. похибка	95% ДІ	F	P
$y = 2,6981 + -0,03095 x$					
Kt/V	2,7	0,24	2,2 – 3,2	10,8	0,004
$y = 0,8597 + -0,01606 x$					
Kt/V _т	0,86	0,2	0,5 - 1,2	4,5	0,05
$y = 1027,3770 + -21,3115 x$					
Добова УФ	1027,4	188	629 - 1426	5,7	0,03
$y = 0,4710 + 0,01028 x$					
Швидкість перитонеального транспорту	0,47	0,04	0,37-0,56	34,8	<0,0001

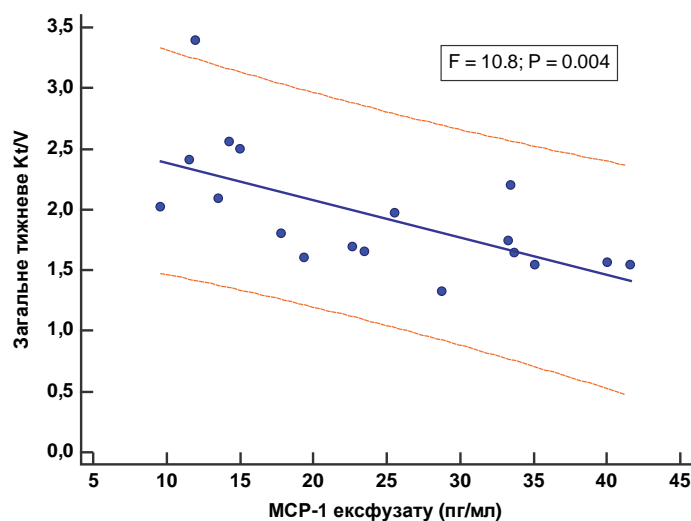


Рис. 2. Регресійна залежність загального тижневого Kt/V від вмісту МСР-1 у ексфузаті ПД-пацієнтів.

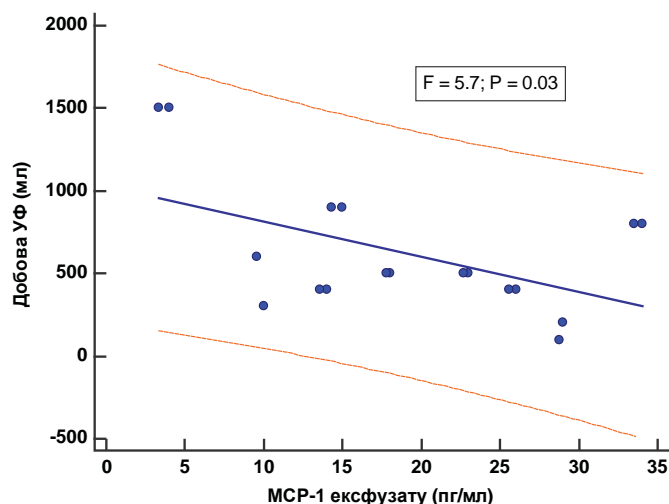
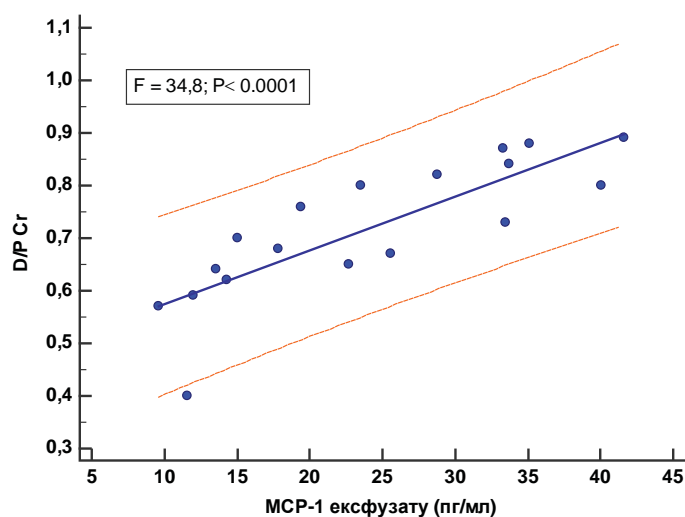


Рис. 3. Регресійна залежність добової УФ від вмісту МСР-1 у ексфузаті ПД-пацієнтів.

**ВИСНОВКИ:**

- інтраперитонеальна продукція ІЛ-10 та МСР-1 не залежить від їх рівня у сироватці крові ($r = -0,08$; $p = 0,7$ та $r = 0,38$; $p = 0,13$, відповідно);
- вміст МСР-1 у хворих з адекватним ПД ($Kt/V \geq 1,7$) був достовірно вищий у порівнянні з $Kt/V < 1,7$ ($p = 0,004$), тоді як за наявності перенесеного ПД-перитоніту в анамнезі – достовірно нижчим ($p = 0,01$);
- CrCL статистично значимо залежав від інтраперитонеальної концентрації ІЛ-10 ($p = 0,01$);
- загальне тижневе Kt/V , ренальне Kt/Vr та рівень добової УФ мав зворотну залежність: чим вищим був вміст МСР-1, тим нижчими були зазначені показники ($p = 0,003$; $p = 0,05$ та $p = 0,03$, відповідно), тоді як швидкість перитонеального транспорту, навпаки, мала позитивну регресійну залежність від вмісту МСР-1 у ексфузаті ($p < 0,0001$).
- отримані результати надали попередні докази того, що рівні МСР-1 та ІЛ-10 у ексфузаті ПД-пацієнтів статистично значимо пов'язані

з адекватністю ПД і можуть бути використані у якості маркерів зниження перитонеальної функції. Проте, подальші дослідження, за участю більшої кількості ПД-пацієнтів, необхідні для визначення впливу локальної продукції про- та протифіброгенних медіаторів на адекватність ПД.

ЛІТЕРАТУРА:

- Андрусев А. М. Перитонеальный диализ: отдаленные результаты лечения, факторы, их определяющие, и клиническая патофизиология метода / А. М. Андрусев // Нефрология и диализ. – 2005. – Т. 7. – № 2. – С. 110–129.
- Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок та пацієнтів з гострим пошкодженням нирок: 2015 рік / уклад. Н. І. Козлюк [та ін.]; Академія медичних наук України, Міністерство охорони здоров'я України, Державна установа «Інститут нефрології НАМН України»; гол. ред. М. О. Колесник. – К., 2016. – 200 с. – 40 прим.

3. *Aguilera A.* Epithelial to mesenchymal transition as a triggering factor of peritoneal membrane fibrosis and angiogenesis in peritoneal dialysis patients / Aguilera A., Yanez-Mo M., Selgas R., [et al.] // *Curr Opin Investig Drugs.* – 2005. – Vol.6. – P. 262-268.
4. *Aroeira L.S.* Epithelial to mesenchymal transition and peritoneal membrane failure in peritoneal dialysis patients: pathologic significance and potential therapeutic interventions / Aroeira L.S., Aguilera A., Sanchez-Tomero J.A., [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 2007. – Vol. 18. – P. 2004-2013.
5. Clinical outcomes and mortality in elderly peritoneal dialysis patients / Tamer Sakac, Elbis Ahbap, Yener Koc, Taner Basturk., [et al.] // *Clinics.* – 2015. – Vol. 70(5). – P. 363-368.
6. *Collins A.J.* Mortality Risks of Peritoneal Dialysis and Hemodialysis / Collins A.J., Hao W., Xia H., Ebben J.P., Everson S.E., Constantini E.G., Ma J.Z. // *Am J Kidney Dis.* 1999. – Vol.36. – P. 1065-1074.
7. *Gilberto Baroni.* Inflammation and the Peritoneal Membrane: Causes and Impact on Structure and Function during Peritoneal Dialysis / Gilberto Baroni, Adriana Schuinski, Thyago P. de Moraes, // *Mediators Inflamm.*
8. *Küper.* NFAT5 Contributes to Osmolality-Induced MCP-1 Expression in Mesothelial Cells / Küper, Christoph, Franz-X. Beck, Wolfgang Neuhofer // *Mediators of Inflammation.* – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3350971/>
9. *Liem Y.S.* Comparison of hemodialysis and peritoneal dialysis survival in The Netherlands / Liem Y.S., Wong J.B., Hunink M.G., de Charro F.T., Winkelmayr W.C. // *Kidney International.* – 2007. – Vol. 71. – P. 153-158.
10. *Liu Y.* Transition of Mesothelial Cell to Fibroblast in Peritoneal Dialysis: EMT, Stem Cell or Bystander? / Liu Y., Dong Z., Liu H., Zhu J., Liu F., Chen G. // *Peritoneal Dialysis International: Journal of the International Society for Peritoneal Dialysis.* – 2015. – Vol. 35(1). – P. 14-25.
11. *Malik A.R.* Peritonitis, peritoneal inflammation and membrane permeability: a longitudinal study of dialysate and serum MCP-1 in stable patients on peritoneal dialysis / Malik A.R., Little M.A., Henriksson M., Tam F.W., Brown E.A. // *J Nephrol.* – 2007. – Vol. 20(3). – P.340-9.
12. *Molecular Mechanisms Underlying Peritoneal EMT and Fibrosis (Electronic resource)* / Raffaele Strippoli, Roberto Moreno-Vicente, [et al.] / *Stem Cells International.* – V. 2016. – Mode of access: <http://www.hindawi.com/journals/sci/2016/3543678/>
13. *Onishi A.* Attenuation of methylglyoxal-induced peritoneal fibrosis: immunomodulation by interleukin-10 / Onishi A., Akimoto T., Urabe M., Hirahara I., Muto S., Ozawa K., Nagata D., Kusano E. // *Lab Invest.* – 2015. – Vol. 95(12). – P. 1353-62.
14. Renal replacement therapy in Ukraine: epidemiology and international comparisons / Kolesnyk I., Noordzij M., Kolesnyk M., Kulyzky M., Jager K. // *Clinical Kidney Journal.* – 2014. – Vol. 7(3). – P. – 330-335.
15. *Ronco C.* Adequacy of peritoneal dialysis is more than Kt/V / Ronco C // *Nephrol Dial Transplant.* – 1997. – Vol.12 (1). – P.68-73.
16. *Ryouji Ogata.* Impairment of MCP-1 expression in mesothelial cells exposed to peritoneal dialysis fluid by osmotic stress and acidic stress / Ryouji Ogata, Nobuhiko Hiramatsu, Kunihiro Hayakawa, Shotaro Nakajima, Jian Yao, Tetsuro Kobayashi, Masanori Kitamura // *Perit Dial Int.* – 2011. – Vol. 31(1). – P. 80-89
17. *Selgas R.* Epithelial-to-mesenchymal transition of the mesothelial cell - its role in the response of the peritoneum to dialysis / Selgas R, Bajo A, Jimenez-Heffernan JA, [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 2006. – Vol. – 21(2). – P. 112-117.
18. *Si-Yen Tan.* Optimization of peritoneal dialysis services through research activities / Si-Yen Tan. // *Perit Dial Int.* – 2008. – Vol. 28(3). – P. 49-52.
19. *Witowski J.* New Developments in Peritoneal Fibroblast Biology: Implications for Inflammation and Fibrosis in Peritoneal Dialysis / Witowski J., Kawka E., Rudolf A., Jörres A. // *BioMed Research International.* – 2015. – Vol. 10. – P. 1155-2015.

Надійшла до редакції 22.09.2016

Прийнята до друку 07.11.2016