

# СТАРЕНИЕ ПОЧКИ. ВЗГЛЯД ГЕРИАТРА

DOI: 10.37586/2686-8636-1-2021-76-81

УДК: 616.61

*Меркушева Л.И., Рунихина Н.К., Ткачева О.Н.*

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва, Россия

## Резюме

Люди в возрасте 65 лет и старше являются наиболее быстро растущей по численности демографической популяцией во всем развитом мире. В этом обзоре мы исследуем особенности почки у людей пожилого и старческого возраста и процессы, способствующие изменениям, наблюдаемым при старении. Гистологические структурные возрастные изменения почек включают в себя уменьшение количества функциональных клубочков из-за повышенной распространенности нефросклероза (атеросклероз, гломерулосклероз и атрофия канальцев с интерстициальным фиброзом) и в некоторой степени компенсаторную гипертрофию оставшихся нефронов. Среди макроанатомических структурных изменений пожилой возраст ассоциируется преимущественно с уменьшением объема коры почки. Есть основания полагать, что у пожилых людей хроническая болезнь почек (ХБП) диагностируется некорректно. В дополнение к структурным изменениям почек у пожилых людей также обнаруживаются физиологические изменения, такие как снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), дисбаланс вазоактивных веществ и гемодинамики, тубулярные изменения, а также уменьшение почечного резерва. Эти изменения делают пожилых людей восприимчивыми к почечному повреждению, в то время как у молодых людей они могли бы быть компенсированы (включая острое повреждение почек, нарушения водного и электролитного баланса, нефротоксичность лекарственных препаратов). Кроме того, сохранение нормального анализа мочи, значений мочевины и креатинина в сыворотке, синтеза эритропоэтина отличает процесс снижения СКФ при старении от такового при ХБП. В данной статье представлены современные взгляды на механизмы почечного старения, анатомические и функциональные возрастные изменения, а также отражены вопросы диагностики и распространенности ХБП у людей пожилого и старческого возраста, рисков развития терминальной почечной недостаточности. Отмечена актуальность проблемы и целесообразность интеграции нефрологии и гериатрии для специалистов, наблюдающих пациентов старшей возрастной группы.

**Ключевые слова:** старение; возрастные изменения почек; гломерулосклероз; почечная функция; скорость клубочковой фильтрации; хроническая болезнь почек

**Для цитирования:** Меркушева Л.И., Рунихина Н.К., Ткачева О.Н. Старение почки. Взгляд гериатра. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2021;1(5): 76–81. DOI: 10.37586/2686-8636-1-2021-76-81

## KIDNEY AGING. GERIATRIC VIEW

*Merkusheva L.I., Runikhina N.K., Tkacheva O.N.*

Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Moscow, Russia

## Abstract

Individuals age >65 years old are the fastest expanding population demographic throughout the developed world. Consequently, more aged patients than before are receiving diagnoses of impaired renal function and nephrosclerosis. In this review, we examine these features of the aged kidney and explore the various validated and putative pathways contributing to the changes observed with aging. Senescence or normal physiologic aging portrays the expected age-related changes in the kidney as compared to chronic kidney disease (CKD) in some individuals. The microanatomical structural changes of the kidney with older age include a decreased number of functional glomeruli from an increased prevalence of nephrosclerosis (arteriosclerosis, glomerulosclerosis, and tubular atrophy with interstitial fibrosis), and to some extent, compensatory hypertrophy of remaining nephrons. Among the macroanatomical structural changes, older age associates with smaller cortical volume. There is reason to be concerned that the elderly are being misdiagnosed with CKD. In addition to the structural changes in the kidney associated with aging, physiological changes in renal function are also found in older adults, such as decreased glomerular filtration rate, vascular dysautonomia, altered tubular handling of creatinine, reduction in sodium reabsorption and potassium secretion, and diminished renal reserve. These alterations make aged individuals susceptible to the development of clinical conditions in response to usual stimuli that would otherwise be compensated for in younger individuals, including acute kidney injury, volume depletion and overload, disorders of serum sodium and potassium concentration, and toxic reactions to water-soluble drugs excreted by the kidneys. Additionally, the preservation with aging of a normal urinalysis, normal serum urea and creatinine values, erythropoietin synthesis, and normal phosphorus, calcium and magnesium tubular handling distinguishes decreased GFR due to normal aging from that due to chronic kidney disease.

**Keywords:** aging; senile renal changes; glomerulosclerosis; kidney function; glomerular filtration rate; chronic kidney disease

**For citation:** Merkusheva L.I., Runikhina N.K., Tkacheva O.N. Kidney aging. Geriatric view. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2021;1(5): 76–81. DOI: 10.37586/2686-8636-1-2021-76-81

## ВВЕДЕНИЕ

В литературе много дискуссий на тему распространенности хронической болезни почек (ХБП) в популяции людей пожилого возраста после внедрения расчетных формул определения скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Проведенные исследования показывают, что популяционный уровень заболеваний почек у людей старше 60 лет почти в три раза превосходит таковой у людей моложе 60 лет, а распространенность значительной потери функции почек различается у них более чем на порядок [1–3]. Патология стареющей почки формируется на фоне ее структурных и функциональных инволютивных изменений.

Принято считать, что СКФ уменьшается примерно на 1 мл/мин. в год после достижения 40 лет даже в отсутствие таких болезней, как сахарный диабет и артериальная гипертензия. Многие нефрологи расценивают это как составляющую «процесса физиологического старения» и не считают данные изменения поводом для отдельных исследований.

Механизмы снижения СКФ с возрастом во многом отличаются от таковых у пациентов с хронической почечной недостаточностью. Здоровые пожилые люди и пациенты с ХБП (стадия 3) имеют две основные физиологические характеристики: сниженные значения СКФ и способность к реабсорбции соли и воды почечными канальцами. Однако, несмотря на это сходство, старческая почка и поврежденная почка заметно отличаются по ряду физиологических аспектов [1]:

- Проксимальная функция канальцев сохраняется у здоровых пожилых людей, уровень сывороточного эритропоэтина и гемоглобина остаются нормальными. И, наоборот, анемия, вызванная дефицитом эритропоэтина в сыворотке крови, является одной из основных характеристик у пациентов с ХБП [1, 2].

- Несмотря на то, что метаболизм мочевины изменяется в обоих случаях, уровень мочевины в сыворотке крови у пожилых людей сохраняется в референсных значениях, а при хронической нефропатии он повышен [1].

- Уровни сывороточного кальция и фосфора длительно сохраняются нормальными для здоровой пожилой популяции, в то время как у пациентов с ХБП, как правило, наблюдаются дефицит кальция и высокий уровень фосфора. Повышение паратгормона более характерно для ХБП, чем для пожилого населения [1–3].

- Экскреция калия увеличивается при снижении СКФ у пациентов с ХБП. Тем не менее, у здоровых очень пожилых людей экскреция калия снижена по отношению к СКФ. Это явление объясняется относительно низкой сывороточной резистентностью к альдостерону у здоровых пожилых людей [1, 3].

- Общий анализ мочи у здоровых пожилых людей не изменен, то есть отсутствует гематурия или протеинурия. Тем не менее, уровень альбуминурии может зависеть от метода ее оценки, например при использовании соотношения альбумин/креатинин можно получить более высокое значение из-за более низкой экскреции креатинина с мочой у пожилых людей [1].

## ФИЗИОЛОГИЯ СТАРЕНИЯ ПОЧКИ

Известно, что количество гломерул, предопределяющих функционирование почек, закладывается внутриутробно на 32–36 неделе гестации [4, 5]. Число гломерул обычно варьирует от 1,8 до 2,5 млн и уменьшается с возрастом со скоростью 6750 гломерул в год после 18 лет. Масса почек увеличивается с 50 грамм при рождении до 400 г к 30–40 годам жизни, а к 80–90 годам уменьшается до 200 г у женщин и 180 г у мужчин [4, 6–9], что ассоциируется с уменьшением почечной коры. Поверхность почки при этом становится зернистой вследствие западения ее участков, соответствующих запустевшим и склерозированным нефронам. Рентгенографическая картина демонстрирует уменьшение размеров почек на 10% после 40 лет и на 30% к 80 годам [10–12]. Инволютивные изменения «нормально» стареющей почки в самом общем виде могут быть охарактеризованы как прогрессирующее накопление соединительнотканых компонентов. Последнее происходит неравномерно в разных структурных элементах и разных зонах почки и не всегда влияет на морфологию хорошо известного нефросклероза. Инволютивные изменения почек имеют широкий спектр индивидуальных колебаний, в том числе обусловленных генетическими особенностями. Многофакторные исследования по изучению влияния возраста на физиологию почек [13–16] продемонстрировали зависимость между снижением почечной функции и старением [14, 15]. К сожалению, физиологическое старение почек до сегодняшнего дня не изучено, как и биологические закономерности прогрессирования ХБП у людей пожилого и старческого возраста.

## ГИСТОЛОГИЯ

Гистологические изменения по данным аутопсий или нефрэктомий, связанные со старением, наблюдаются в почечной коре, мозговом веществе и в большей части — в интерстиции и сосудах (Табл. 1) [4, 9, 12, 17, 18]. Инволютивная перестройка структурных элементов внутренних органов, в том числе и почек, в процессе старения связана прежде всего с перестройкой базальных мембран капилляров, клубочков и канальцев, в этом пытаются видеть один из универсальных механизмов старения. Данные изменения коррелируют с функциональным состоянием почек, включая неспособность концентрировать или разбавлять

мочу, избыточной задержкой соли, обезвоживанием и острым почечным повреждением.

Возрастная гиалинизация мезангиального матрикса приводит к облитерации капиллярных петель, интракапсулярному фиброзу и протеинурии [19–21]. Склероз гломерул первично развивается в корковом слое [4, 5, 9], что приводит к развитию кортикальной атрофии и истончению почечной паренхимы [8]. К 70 годам жизни доля склерозированных нефронов начинает приближаться к 30%, а к 90 годам — почти к 50% [3]. Степень склероза коррелирует со степенью атеросклероза, подчеркивая вклад гемодинамических нарушений в процессы старения [22]. Несклерозированные клубочки компенсаторно гипертрофируются, увеличивая свою функциональность [8, 23, 24].

Электронная микроскопия указывает на повреждения подоцитов — высокодифференцированных и специализированных клеток клубочка, их гипертрофию, слияние подоцитарных «ножек», отслойку их от гломерулярной базальной мембраны (ГБМ), что приводит к нарушению целевой мембраны и селективности фильтрации белка.

До 40 лет наблюдается утолщение ГБМ, после 60 лет начинаются процессы гиалинизации, и площадь ГБМ уменьшается [25, 26].

Со старением наблюдаются: расширение канальцев, внутриканальцевые образования, утолщение и расщепление базальной мембраны [8, 26, 27]. Введение эналаприла уменьшает выраженность перитубулярного и интерстициального склероза, тогда как нифедипин данного эффекта не показал. Также в группе, получавшей эналаприл, отмечалось уменьшение экспрессии SM-актина и цитоскелетного протеина, ответственного за фиброз и репарацию [27]. В процессе старения длина проксимального извитого канальца, размер его эпителиальной клетки уменьшаются параллельно с размером почечного клубочка [12, 23]. Подобные изменения в пожилом возрасте способствуют развитию мочевиной инфекции [15, 28].

Таблица 1.

**Гистологические изменения в почках при старении**

Гломерулы	Утолщение базальной мембраны и мезангиального матрикса, фокально-сегментарный склероз, гипертрофия
Подоциты	Сглаживание «ножек» подоцитов, вакуолизация, отслойка от базальной мембраны
Интерстиций	Атрофия канальцев, инфильтраты моноцитов, интерстициальный фиброз
Сосуды	Атрофия афферентной и эфферентной артериол, гиалиноз, «агломерулярные сосуды»

Гломерулярные артериолы с возрастом претерпевают изменения. Отложение гиалина в сосудистой стенке приводит к облитерации просвета артериол и ассоциируется с корковым гломерулосклерозом [12]. Описаны два различных механизма сосудистых изменений [29]. При первом — облитерация афферентной и эфферентной артериол, вызванная гломерулосклерозом; при втором (чаще всего в юкстамедуллярных клубочках) — формирование шунта между афферентной и эфферентной артериолами при склерозированной гломеруле («агломерулярные» артериолы) с последующим кровоснабжением мозгового вещества [12]. В мелких артериях выявляется удвоение и фиброзное утолщение интимы, деструкция меди и сужение просвета [20, 29]. Описанные изменения почечных сосудов играют важную роль при почечном повреждении, нарушая кровоснабжение и приводя к потере массы или сморщиванию почки [30].

**ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ**

Инволютивные изменения структуры старческой почки влекут за собой снижение функциональных возможностей органа. При старении почечный кровоток уменьшается [18]. Отмечается снижение почечной перфузии примерно на 10% за десятилетие у здоровых пожилых людей (647 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) по сравнению с молодыми (339 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) [6]. Снижение почечного кровотока в корковом слое достигает 40%, тогда как юкстагломерулярный кровоток уменьшается лишь на 15% [3], это приводит к относительному усилению кровоснабжения в медуллярном слое старческой почки по сравнению с корковым и сопровождается «вымыванием» из медуллярного слоя его основного осмотического градиента — мочевины. Уменьшение почечного кровотока может быть результатом возрастного нарушения регуляции вазоактивных веществ или синтеза некоторых пептидов [6, 31]. Hollengeret с соавт., обследуя потенциальных доноров почечного трансплантата в возрасте от 17 до 76 лет, обнаружил значительное снижение перфузии почек в старшей возрастной группе, которое было ассоциировано с уменьшением кортикального кровоснабжения коркового слоя и массы органа [32]. Автор отметил, что вазодилатация на ацетилхолин у пожилых людей была ниже, чем у молодых, тогда как вазоконстрикция на ангиотензин не отличалась [32]. Таким образом, пожилые люди при низкой почечной перфузии могут быть более восприимчивыми к острому повреждению почек из-за ослабленного ответа на вазодилататоры и усиленной вазоконстрикции [7, 33].

«Функциональный почечный резерв» характеризуется резким повышением СКФ в ответ на введение аминокислот [6]. Отсутствие данной реакции у пожилых людей с сопутствующим почечным заболеванием может указывать на уже истощенные компенсаторные реакции при отсутствии

возможности вовлечь дополнительные нефроны в ситуациях, требующих усиленной клубочковой фильтрации. Однако среди пациентов без фонового заболевания почечный резерв сохранялся адекватным [4, 6, 23]. «Функциональный почечный резерв» у пожилых людей не сопровождается усилением почечного кровотока или значительным снижением реноваскулярной резистентности как в молодом возрасте.

У лиц пожилого и старческого возраста значительно снижена способность концентрировать и разбавлять мочу. Это может быть вызвано интерстициальным повреждением или снижением продукции ряда гормонов [34]. Как следствие, пожилые люди более склонны к нарушению водного баланса и гиповолемии. Старческая почка постепенно теряет способность как к адекватной задержке натрия, так и к быстрой элиминации его при избыточной нагрузке. Диснатриемия является наиболее распространенным электролитным нарушением среди пожилых людей, госпитализированных в стационар, ассоциированным с высокой заболеваемостью и смертностью [35].

Уровни и активность сывороточных ренина и альдостерона в пожилом возрасте снижены, как и их влияние на водный баланс [23, 36, 37]. Несмотря на то, что в старости уровень альдостерона в сыворотке уменьшается, здоровые пожилые люди, не имеющие ХБП, длительно сохраняют способность экскретировать калий для поддержания нормальной его концентрации в сыворотке крови [2].

### **ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ СТАРЧЕСКОЙ ПОЧКИ**

По данным большинства исследований уровень почечной функции у пожилых людей в среднем ниже, чем у молодых [38, 39, 40]. Однако нет точных данных, что это явление ассоциировано именно с возрастом, а не с множеством сопутствующих заболеваний. Причина ХБП у пожилых людей остается неопределенной. В нескольких исследованиях прицельно изучались темпы снижения почечной функции в различных возрастных группах. Среди участников Балтиморского исследования (BLSA), не имеющих ХБП, скорость снижения СКФ была выше в старшей возрастной группе, что позволило предположить, что пожилой возраст может являться фактором риска развития ХБП [14, 15]. В этом исследовании, проводившемся с 1958 по 1981 г., у каждого пациента в течение 8 лет и более был определен клиренс креатинина не менее 5 раз. Общий уровень снижения СКФ составил 0,87 мл/мин. у лиц старше 40 лет и имел статистическую связь с возрастом [14, 15]. Повышение среднего артериального давления свыше 107 мм рт. ст. положительно коррелировало со снижением почечной функции

[14, 41]. Однако результаты также показали, что 1/3 пожилых людей не имели снижения функции почек с увеличением возраста, а у незначительной части отмечалось даже повышение клубочковой фильтрации. Таким образом, связь между возрастом и скоростью снижения почечной функции определена неоднозначно и, возможно, зависит от исходного уровня СКФ.

Старческая почка работает в условиях уменьшения активно функционирующей массы тела и снижения напряженности метаболических процессов. Функциональные возможности для сохранения гомеостаза в обычных условиях жизни оказываются достаточными, однако экстремальные воздействия, даже относительные, легко вызывают развитие почечной недостаточности.

Темпы прогрессирования хронической почечной недостаточности (ХПН) среди пациентов с разными стадиями ХБП существенно различаются с возрастом (Рисунок 1). При обследовании добровольцев с расчетной СКФ <60 мл/мин. на 1,73 м<sup>2</sup> клиренс креатинина быстрее снижался у пожилых людей, чем у молодых пациентов. При этом у людей с исходно низкими значениями расчетной СКФ (<45 мл/мин. на 1,73 м<sup>2</sup>) функция почек медленнее снижалась в пожилом, чем в более молодом возрасте [39]. Таким образом, у пожилых пациентов вероятность развития терминальной ХПН (тХПН) меньше при любом уровне расчетной СКФ по сравнению с молодыми [38, 39].

Малая доля пожилых пациентов достигнет терминальной стадии ХБП или смерти от почечной недостаточности. Вероятнее всего, причина летального исхода у пациентов пожилого и старческого возраста будет обусловлена сердечно-сосудистой катастрофой, поскольку ХБП тесно ассоциирована с сердечно-сосудистой смертностью [40, 42].

Например, у пациентов в возрасте 18–44 лет с уровнем СКФ <45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> более вероятным исходом будет развитие тХПН, чем летальный исход. При этом пациенты в возрасте 65–84 лет с большей вероятностью раньше умрут, чем достигнут тХПН на всех уровнях ХБП, даже с очень низким уровнем СКФ (<15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

Таким образом, на любой стадии ХБП между молодым и пожилым пациентом существуют значимые клинические и прогностические различия. Пожилые люди по сравнению с молодыми чаще имеют ХБП, но реже демонстрируют тХПН. Кроме того, у пожилых людей в ряде случаев ХБП не прогрессирует вовсе.

В то же время люди преклонного возраста составляют самую быстрорастущую группу населения с ХБП. Это обуславливает необходимость выделять среди них тех, кто вероятнее всего достигнет терминальной почечной недостаточности, и применять современные диагностические и лечебные возможности для продления почечной жизни.

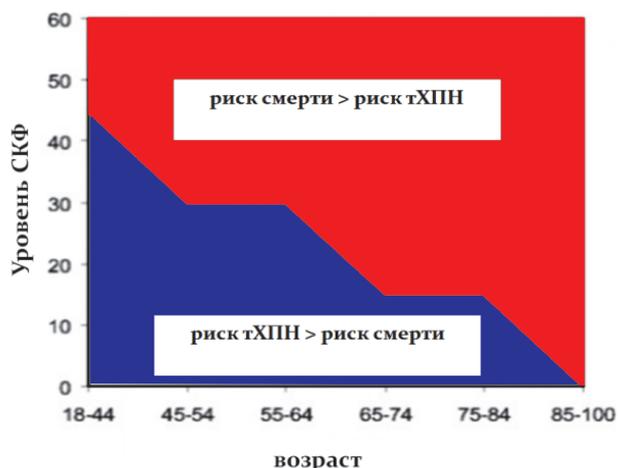


Рис. 1. Взаимосвязь возраста, уровня СКФ с риском смерти (данные годового отчета Американского общества нефрологов (USRDS), 2007).

Однако многие изменения, возникающие в результате ХБП, такие как изменение минерального обмена, хроническое воспаление и артериосклероз, прямо или косвенно усугубляют ряд гериатрических синдромов, ускоряя развитие старческой астении, что в свою очередь ассоциируется с более высоким риском смерти. И наоборот, старческая астения может отрицательно повлиять на адаптацию к многочисленным изменениям состояния здоровья, которые пациенты с ХБП претерпевают с течением времени. Таким образом, хрупкие пожилые люди с ХБП могут подвергаться синергичному риску неблагоприятных клинических исходов. Учитывая, что преаестения, как и некоторые случаи синдрома старческой астении, может быть обратима с помощью доступных вмешательств, своевременная многосторонняя помощь для пожилых пациентов с ХБП кажется особенно важной [40, 42].

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Musso C.G., MacíasNuñez J.F., Oreopoulos D.G. Physiological similarities and differences between renal aging and chronic renal disease. *J Nephrol*. 20: 586–587, 2007
- Musso C.G., Miguel R., Algranati L. et al. Renal potassium excretion: comparison between chronic renal disease patients and old people. *Inter UrolNephrol* 37: 167–170, 2005. DOI:10.1007/s11255-004-2361-4
- Тареева ИЕ. Нефрология: Руководство для врачей. Медицина, М., 2000; 464–473 [Тарева ИЕ. Rukovodstvo dlya vrachej. Medicina, M., 2000; 509-516]
- Ueda N., Takasawa K. Impact of Inflammation on Ferritin, Hepcidin and the Management of Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease. *Nutrients*. 2018 Aug 27;10(9):1173. DOI: 10.3390/nu10091173. PMID: 30150549; PMCID: PMC6163440.
- Manalich R., Reyes L., Herrera M. et al. Relationship between weight and the number and size of renal glomeruli in humans: a histomorphometric study. *Kidney Int* 58: 770–773, 2000. DOI:10.1046/j.1523-1755.2000.00225.x
- Fliser D., Zeler M., Nowack R. et al. Renal functional reserve in healthy elderly subjects. *Am J SocNephrol* 3: 1374–1377, 1993
- Denic A., Glassock R.J., Rule A.D. Structural and Functional Changes With the Aging Kidney. *Adv Chronic Kidney Dis*. Jan; 23(4): 19–28, 2016. DOI: 10.1053/j.ackd.2015.08.004
- Mudler W.J., Hillen H.F.P. Renal function and renal disease in the elderly: part I. *Eur J Intern Med* 12: 86–97, 2001. [https://doi.org/10.1016/S0953-6205\(01\)00121-2](https://doi.org/10.1016/S0953-6205(01)00121-2)
- Anderson S., Brenner B.M. Effect of aging on the renal glomerulus. *Am J Med* 80: 436–442, 1986. doi.org/10.1016/0002-9343(86)90718-7
- Emamian S.A., Nielsen M.B., Pedersen J.F. et al. Kidney dimensions at sonography: correlation with age, sex, and habitus in 655 adult volunteers. *AJR* 160: 83–86, 1993. DOI:10.2214/ajr.160.1.8416654
- Gourtsoyannis N., Prassopoulos P., Cavouras D. et al. The thickness of the renal parenchyma decreases with age: a CT study of 360 patients. *AJR* 155: 541–544, 1990. DOI:10.2214/ajr.155.3.2117353
- Lamb E.J., O'Riordan S.E., Delaney M.P. Kidney function in older people: pathology, assessment, and management. *Clin Chim Acta* 334: 24–40, 2003. DOI:10.1016/s0009-8981(03)00246-8
- Baggio B., Budakovic A., Perissinotto E. et al. ILSA Working Group: Atherosclerotic risk factors and renal function in the elderly: the role of hyperfibrinogenaemia and smoking. Results from the Italian Longitudinal Study on Ageing (ILSA). *Nephrol Dial Transplant* 20: 114–123, 2005. DOI:10.1093/ndt/gfh553
- Docherty M.H., O'Sullivan E.D., Bonventre J.V., Ferenbach D.A. Cellular Senescence in the Kidney. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30(5):726–736. DOI:10.1681/ASN.2018121251
- Danziger R.S., Tobin J.D., Becker L.C. et al. The age associated decline in glomerular filtration in healthy normotensive volunteers lack of relationship no cardiovascular performance. *J Am Geriatr Soc* 38: 1127–1132, 1990. DOI:10.1144/j.1532-5445.1990.tb01376.x
- Terry S., Hoy W.E., Douglas-Denton R. et al. Determinants of glomerular volume in different cortical zones of the human kidney. *J Am Soc Nephrol* 16: 3102–3109, 2005. DOI:10.1681/ASN.2005010123
- Thomas S.E., Anderson S., Gordon K.L. et al. Tubulointerstitial disease in aging: evidence for underlying peritubular capillary damage, a potential role for renal ischemia. *J Am Soc Nephrol* 9: 231–242, 1998
- Zheng F., Plati A.R., Potier M., Schulman Y. et al. Resistance to glomerulosclerosis in B6 mice disappears after menopause. *Am J Pathol* 162: 1339–1348, 2003. DOI:10.1016/S0002-9440(10)63929-6
- Bolton W.K., Sturgill B.C. Spontaneous glomerular sclerosis in aging Sprague-Dawley rats. *Am J Pathol* 98: 339–350, 1980
- Hommos M.S., Glassock R.J., & Rule A.D. Structural and Functional Changes in Human Kidneys with Healthy Aging. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 28(10), 2838–2844, 2017. DOI:10.1681/ASN.2017040421
- Kasike B.L. Relationship between vascular disease and age-associated changes in the human kidney. *Kidney Int* 31: 1153–1159, 1987. doi.org/10.1038/ki.1987.122
- Fehrman-Ekholm I., Skeppholm L. Renal function in the elderly (70 year old) measured by means of iohexol clearance, serum creatinine, serum urea and estimated clearance. *Scand J Urol Nephrol* 38: 73–77, 2004. DOI:10.1080/00365590310015750

23. Ortmann J., Amann K., Brandes R.P. et al. Role of podocytes for reversal of glomerulosclerosis and proteinuria in the aging kidney after endothelin inhibition. *Hypertension*; 44(6): 974–81, 2004. DOI:10.1161/01.HYP.0000149249.09147.b4
24. Baylis C., Corman B. The aging kidney: insights from experimental studies. *J Am Soc Nephrol*. 9: 699–709, 1998.
25. Abrass C.K., Adcox M.J., Raugi G.J. Aging associated changes in renal extracellular matrix. *Am J Pathol*. 146: 742–752, 1995.
26. Inserra F., Romano L.A., de Cavanagh E.M. et al. Renal interstitial sclerosis in aging: effects of enalapril and nifedipine. *J Am Soc Nephrol*. 7: 676–680, 1996
27. Lindeman R.D. Is the decline in renal function with normal aging inevitable? *Geriatr Nephrol Urol*. 8: 7–9, 1998. DOI:10.1023/a:1008294000258
28. Takazakura E., Sawabu N., Handa A. et al. Intrarenal vascular changes with age and disease. *Kidney Int* 2: 224–230, 1972.
29. Lindeman R.D. Is the decline in renal function with normal aging inevitable? *Geriatr Nephrol Urol*. 8: 7–9, 1998. DOI:10.1023/a:1008294000258
30. Castellani S., Ungar A., Cantini C. et al. Excessive vasoconstriction after stress by the aging kidney: inadequate prostaglandin modulation of increased endothelin activity. *J Lab Clin Med*. 132: 186–194, 1998. DOI:10.1016/s0022-2143(98)90167-6
31. Hollenberg N.K., Adams D.F., Solomon H.S. et al. Senescence in the renal vasculature in normal man. *Circ Res* 34: 309–316, 1974. DOI:10.1161/01.res.34.3.309
32. Long D.A., Newaz M.A., Prabhakar S.S. et al. Loss of nitric oxide and endothelial-derived hyperpolarized factor-mediated responses in age. *Kidney Int* 68: 2154–2163, 2005. DOI:10.1111/j.1523-1755.2005.00671.x
33. Preisser L., Teillet L., Aliotti S. et al. Downregulation of aquaporin-2 and -5 in aging kidney is independent of V(2) vasopressin receptor. *Am J Physiol Renal Physiol* 279: F144–F152, 2000. DOI:10.1152/ajprenal.2000.279.1.F144
34. Palevsky P.M., Bhagrath R., Greenberg A. Hypermnatremia in hospitalized patients. *Ann Intern Med* 124: 197–203, 1996. DOI:10.7326/0003-4819-124-2-199601150-00002
35. Luckey A.E., Parsa C.J. Fluid and electrolytes in the aged. *Arch Surg* 138: 1055–1060, 2003. DOI:10.1001/archsurg.138.10.1055
36. Wang K., Zelnick L.R., Anderson A., Cohen J., Dobre M., Deo R., Feldman H., Go A., Hsu J., Jaar B., Kansal M., Shlipak M., Soliman E., Rao P., Weir M., Bansal N.; CRIC Study Investigators. Cardiac Biomarkers and Risk of Mortality in CKD (the CRIC Study). *Kidney Int Rep*. 2020 Sep 10;5(11):2002-2012. DOI: 10.1016/j.ekir.2020.08.028. PMID: 33163721; PMCID: PMC7609912.
37. Coresh J., Selvin E., Stevens L.A. et al. Prevalence of chronic kidney disease in the US. *JAMA* 298: 2038–2047, 2007. DOI:10.1001/jama.298.17.2038
38. Bansal N., Zelnick L., Shlipak M.G., Anderson A., Christenson R., Deo R., deFilippi C., Feldman H., Lash J., He J, Kusek J., Ky B., Seliger S., Soliman E.Z., Go A.S.; CRIC Study Investigators. Cardiac and Stress Biomarkers and Chronic Kidney Disease Progression: The CRIC Study. *Clin Chem*. 2019 Nov;65(11):1448-1457. DOI: 10.1373/clinchem.2019.305797. Epub 2019 Oct 2. PMID: 31578216; PMCID: PMC6927328.
39. Raymond N.T., Zehnder D., Smith S.C. et al. Elevated relative mortality risk with mild-to-moderate chronic kidney disease decreases with age. *Nephrol Dial Transplant* 22: 3214–3220, 2007. DOI:10.1093/ndt/gfm596
40. Musso C.G., Jauregui J.R., Macías Núñez J.F. Frailty phenotype and chronic kidney disease: a review of the literature. *Int Urol Nephrol*. 2015 Nov;47(11):1801-7. DOI: 10.1007/s11255-015-1112-z. Epub 2015 Sep 28. PMID: 26411428.
41. Weiner D.E., Tighiouart H., Elsayed E.F. et al. Inflammation and cardiovascular events in individuals with and without chronic kidney disease. *Kidney Int*. 73: 1406–1412, 2008. DOI:10.1038/ki.2008.75.
42. Walker S.R., Gill K., Macdonald K. et al. Association of frailty and physical function in patients with non-dialysis CKD: a systematic review. *BMC Nephrol*. 2013; 14: 228. DOI: 10.1186/1471-2369-14-228