

МАРКЕРЫ ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИИ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: НЕ ТОЛЬКО СКФ

Обзор

© 2023 Э.И. Якупова^{1*}, П.А. Абрамичева¹, А.Д. Бочарников²,
Н.В. Андрианова¹, Е.Ю. Плотников^{1,3*}

¹ НИИ физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского,
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
119991 Москва, Россия; электронная почта: elmira.yaku@gmail.com; plotnikov@belozersky.msu.ru

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова,
119991 Москва, Россия

³ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства,
гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, 117997 Москва, Россия

Поступила в редакцию 22.04.2023

После доработки 20.07.2023

Принята к публикации 20.08.2023

Хроническая болезнь почек может прогрессировать до терминальной стадии почечной недостаточности (ТСПН), характеризующейся высоким риском развития осложнений и даже смерти. ТСПН является показанием к немедленному интенсивному лечению и принятию решения о начале диализа или трансплантации почки. В связи с этим своевременная диагностика данной патологии имеет решающее значение для многих пациентов. ТСПН связана с развитием таких патологических процессов, как воспаление, фиброз, нарушение гормонального фона и сопутствующие эпигенетические изменения в различных клетках, что может служить маркерами для определения ТСПН. В обзоре рассматриваются как традиционные, так и новые перспективные биомаркеры ТСПН, которые могут быть определены в почках, крови или моче. Одни из них узкоспецифичны для конкретной патологии, другие носят более универсальный характер. На основе анализа предложено несколько универсальных воспалительных, фиброзных, гормональных и эпигенетических маркеров, свидетельствующих о существенном ухудшении функции почек и прогрессировании ТСПН, которые могут служить для улучшения диагностики ТСПН.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фиброз почки, маркеры фиброза, хроническая болезнь почек, почечная недостаточность, терминальная стадия почечной недостаточности.

DOI: 10.31857/S0320972523100160, EDN: OZTSWQ

ВВЕДЕНИЕ

Различные локальные или системные патологические процессы могут привести к развитию хронической болезни почек (ХБП), которая связана со снижением почечной функции. ХБП приводит к снижению скорости клубоч-

ковой фильтрации (СКФ), вплоть до развития терминальной стадии почечной недостаточности (ТСПН) [1–3]. Развитие ХБП и, в частности, ТСПН остаются значимыми факторами ухудшения качества жизни и гибели пациентов. Смертность среди пациентов с ТСПН значительно выше, чем у больных ХБП без ТСПН,

Принятые сокращения: ВКМ – внеклеточный матрикс; КМБ-7 – костный морфогенетический белок 7; ММП-7 – матриксная металлопротеиназа 7; МХБ-1 – моноцитарный хемоаттрактантный белок 1; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; РСБ – ретинол-связывающие белки; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ТСПН – терминальная стадия почечной недостаточности; ХБП – хроническая болезнь почек; AGT – ангиотензиноген; AngII – ангиотензин II; ANP – предсердный натрийуретический пептид; BNP – мозговой натрийуретический пептид; CNP – натрийуретический пептид C; col – коллагены; CTGF – фактор роста соединительной ткани; CXCL16 – хемокиновый лиганд мотива C-X-C 16; DcR2 – рецептор-ловушка DcR2; HE4 – человеческий эпидидимальный секреторный белок E4; MTHFR – метилентетрагидрофолатредуктаза; TGFβ – трансформирующий фактор бета; TNFR – рецепторы фактора некроза опухоли; TSP-1 – тромбоспондин 1; α-GMA – α-гладкомышечный актин.

* Адресат для корреспонденции.

и даже при использовании современных методов гемодиализа смертность колеблется от 20 до 50% в течение 24 месяцев [4]. Финальная стадия ХБП требует заместительной почечной терапии, такой как перитонеальный диализ или трансплантация почки. Однако аллотрансплантат доступен только для 10% пациентов [5]. На конец 2018 г. число людей с ТСПН в США превысило 785 000 человек [6], и выявление данного заболевания неуклонно растет [4].

На сегодняшний день оценка стадии ХБП и развития ТСПН основывается на выявлении постоянных морфологических и функциональных симптомов поражения почек. Шкала оценки ХБП была предложена организациями NKF-KDOQI (National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) и KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes organization) в 2002 и 2004 гг. соответственно [7]. Классификация ХБП в руководстве по клинической практике от KDIGO 2012 [8] основана на значениях расчетной СКФ (рСКФ) (рис. 1): 1 стадия – норма по рСКФ (около 90 мл/мин/1,73 м²), сопровождающаяся микроальбуминурией; 2 стадия – рСКФ 60–89 мл/мин/1,73 м² с микроальбуминурией; 3 стадия – рСКФ 30–59 мл/мин/1,73 м²; 4 стадия – рСКФ 15–29 мл/мин/1,73 м²; 5 стадия/ТСПН – рСКФ ниже 15 мл/мин/1,73 м². Стадии 3–5 характерны для ХБП.

В клинической практике существует несколько способов измерения СКФ, включая подходы, основанные на клиренсе эндогенного креатинина и цистатина С (рСКФ) или на измерении клиренса экзогенных веществ, а именно радиофармпрепаратов, таких как диэтилентриамин пентаацетат, меченный ^{99m}Tc (измеренная СКФ, иСКФ) [9, 10]. иСКФ помогает более точно определить СКФ, но для этого измерения требуется специальное оборудование и разрешение на работу с радиофармпрепаратами, что препятствует широкому использованию метода.

Концепция использования только рСКФ в качестве единственного параметра для диагностики ХБП регулярно подвергалась критике и считается недостаточной. Диагностика по СКФ имеет следующие ограничения: (1) почка является полифункциональным органом и СКФ отражает только одну из функций; (2) различные непочечные факторы могут влиять на измерение СКФ; (3) СКФ имеет внутреннюю изменчивость, которая зависит от приема пищи и жидкости, сердечно-сосудистого статуса и артериального давления, особенно при наличии нарушения ауторегуляции или при приеме лекарств; (4) она меняется с

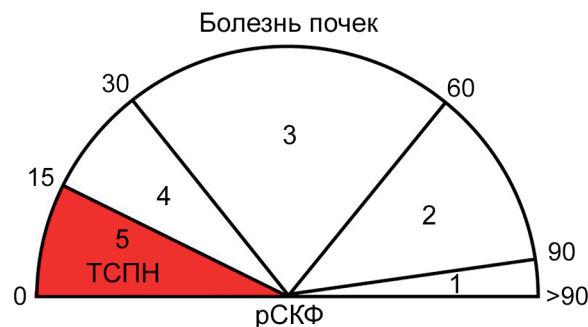


Рис. 1. Классификация ХБП, основанная на значениях СКФ. Числовые значения вне полукруга – рСКФ, значения внутри полукруга – стадии почечной недостаточности. ТСПН выделена красным цветом

возрастом, причем нелинейно и индивидуально для каждого человека; (5) рСКФ может не коррелировать с СКФ при определенных состояниях и болезнях. Таким образом, рСКФ можно использовать в качестве инструмента начального скрининга, но его не следует применять для диагностики ХБП без тщательной оценки всего клинического профиля [11]. В итоге все еще существует необходимость поиска маркеров для оценки развития ХБП и особенно ТСПН.

Почечный фиброз – типичный исход воспаления, встречающийся практически при всех нефропатиях [12, 13]. Фиброз может поражать все отделы почки, в конечном итоге вызывая разрушение почечной паренхимы и приводя к ТСПН. Таким образом, маркеры фиброза почек можно рассматривать как универсальные молекулы для диагностики ХБП и ТСПН. Почечная недостаточность также сопровождается эпигенетическими изменениями в различных клетках и эндокринными нарушениями, которые также могут служить биомаркерами ТСПН. В этом обзоре мы рассматриваем известные в настоящее время биомаркеры воспаления, фиброза почек, эпигенетических и гормональных изменений и обсуждаем, какие из них можно использовать для определения прогрессирования ХБП в ТСПН.

РАЗВИТИЕ ТСПН

Основной причиной развития ХБП и ТСПН является сахарный диабет [14]. Можно выделить и другие причины [4, 15], которые включают гипертонию, сосудистую нефропатию, гломерулонефрит (первичный или вторичный), кистоз, тубулоинтерстициальный фиброз, обструкцию или дисфункцию мочевыводящих путей, мочекаменную болезнь,

ТСПН

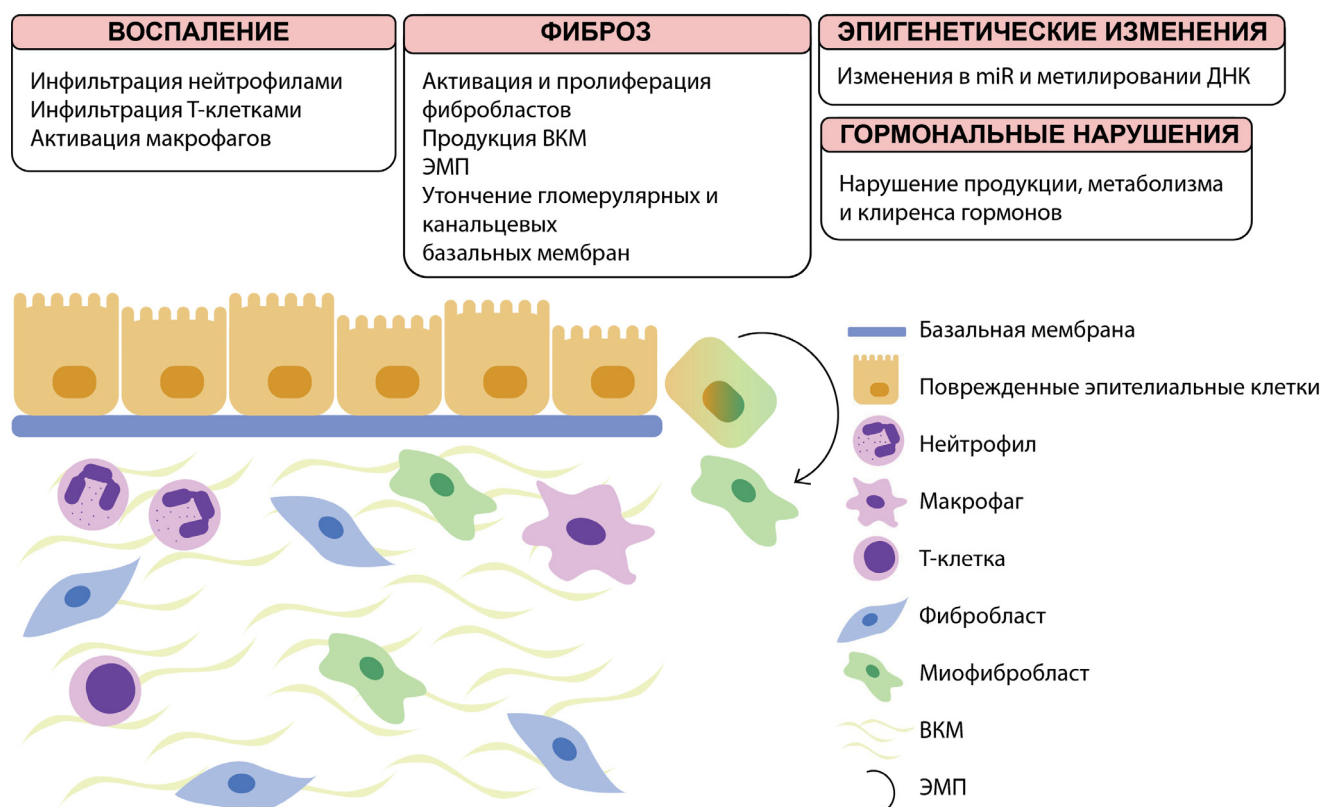


Рис. 2. Патологические механизмы развития ТСПН при ХБП. ВКМ — внеклеточный матрикс; ЭМП — эпителиально-мезенхимальный переход; ТСПН — терминальная стадия почечной недостаточности

врожденные дефекты почек или мочевого пузыря, неразрешенное острое повреждение почек, аутоиммунные заболевания, нефротоксины, ожирение и прием некоторых лекарственных препаратов, включая нестероидные противовоспалительные препараты, ингибиторы кальциневрина и антиретровирусные препараты.

Во всех случаях наблюдается изменение функции почек, отражающее вклад отдельных нефронов в общее значение СКФ [4]. Снижение почечной функции вначале может быть бессимптомным и связано с гиперfiltrацией нефронов. Вместе с компенсаторной гипертрофией нефронов это позволяет почкам поддерживать СКФ. В результате у пациента с легким нарушением функции почек уровень креатинина может быть нормальным, и заболевание может какое-то время оставаться незамеченным [16]. Рано или поздно этот адаптивный механизм истощается и в конечном итоге вызывает повреждение клубочков оставшихся нефронов [4]. Следует отметить, что повышенное капиллярное давление в клубочках может повредить капилляры, что приводит к фокальному и сегментарному гломерулосклерозу и в итоге к глобальному гломерулосклерозу.

На рис. 2 представлено схематическое изображение патоморфологических изменений, характерных для развития ТСПН.

Стоит отметить, что одной из наиболее значимых причин развития почечной патологии является воспаление [15, 17, 18]. ТСПН также сопутствует таким процессам, как гломерулосклероз, тубулоинтерстициальный фиброз и атрофия [15, 19]. И наконец, ТСПН связана с изменениями в гормональной системе и эпигенетике.

МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ

Показано, что процессы хронического воспаления играют существенную роль в развитии болезни почек и могут прогнозировать общую или сердечно-сосудистую смертность пациентов на гемодиализе [20]. В воспалительный ответ вовлекаются такие молекулы, как провоспалительные цитокины, хемокины, молекулы клеточной адгезии, различные факторы роста и транскрипционные факторы [21].

Существует несколько исследований, анализирующих эффективность воспалительных маркеров в выявлении ухудшения функции почек.

Было обнаружено, что воспалительные и протромботические маркеры являются предикторами изменения функции почек у пожилых людей при одновременном использовании показателей на основе креатинина без прямого измерения СКФ [22]. В то же время не выявлено связи между девятью воспалительными и прокоагулянтными маркерами (С-реактивный белок, интерлейкин-6 (ИЛ-6), молекула межклеточной адгезии-1, количество лейкоцитов, фибриноген, фактор VII, фактор VIII, D-димер, плазмин-антиплазминовый комплекс) и быстрым снижением функции почек [23]. Только более низкие исходные уровни сывороточного альбумина коррелировали с рСКФ, измеренной с помощью цистатина С [23].

Было показано, что увеличение уровней ИЛ-6 в плазме связано со стадией ХБП (особенно со стадией 5 ХБП). Уровень ИЛ-6 в плазме предсказывал общую и сердечно-сосудистую смертность при анализе преддиализных пациентов со стадиями 2–5 ХБП [20]. Кроме того, прогнозирование смертности было точнее при использовании уровня ИЛ-6 в плазме крови, чем трех других основных биомаркеров воспаления, а именно: С-реактивного белка, TNF- α и альбумина [20]. Имеются противоречивые данные о С-реактивном белке, широко используемом воспалительном биомаркере, и его связи с рСКФ или предсказанием снижения рСКФ [24–26]. Было показано, что концентрация ИЛ-18 отрицательно коррелировала с клиренсом креатинина, что нивелировалось непрерывным амбулаторным перитонеальным диализом [27].

Анализ потенциальных биомаркеров воспаления и повреждения при диабетической болезни почек в когортных исследованиях выявил противоречивые результаты относительно прогностической ценности рецепторов фактора некроза опухоли (TNFR) для диагностики ТСПН при диабете [28]. При иммуноглобулин А-нефропатии (IgA-нефропатии) уровень TNFR в крови отражал гистологическую и клиническую тяжесть заболевания и негативно коррелировал с рСКФ. Более того, повышенные концентрации TNFR в сыворотке крови в начале заболевания являются ранними биомаркерами последующего прогрессирования почечной недостаточности у пациентов с IgA-нефропатией [29]. Семнадцать белков воспаления, обнаруживаемых в крови и включающих много членов суперсемейства TNF-рецепторов, были предложены в качестве предикторов 10-летнего риска развития ТСПН при диабете 1-го и 2-го типов [30].

Установлено, что основные маркеры системного воспалительного ответа, выявляемые в крови, тесно связаны с развитием ХБП [18]:

- провоспалительные цитокины: TNF- α , ИЛ-6 и ИЛ-18;
- хемокины: ИЛ-8 (CXCL8), ИЛ-34, SDF1 α (CXCL12), MCP-1 (CCL2) и MIP-1 β (CCL4);
- факторы роста: GM-CSF (колониестимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов), FGF-23 и HGF (фактор роста гепатоцитов);
- растворимые формы рецепторов: sTNFR1 и sTNFR2, sCD40L и sCD163 (SR-I3);
- циклофилин А.

К сожалению, информация о связи воспалительных маркеров с уровнем СКФ и развитием ТСПН на различных стадиях ХБП, включая пациентов на диализе, весьма ограничена. В недавнем исследовании было показано, что VCAM-1, циркулирующая молекула адгезии, негативно коррелирует с рСКФ и предсказывает уровень снижения рСКФ в общей популяции [26]. Активность аденозин дезаминазы в сыворотке крови измерялась как маркер воспаления на разных стадиях ХБП [31], и наблюдалась ее отрицательная корреляция с рСКФ [31]. Однако авторы отметили, что одного показателя почечной функции недостаточно для оценки ТСПН.

Растворимые молекулы — не единственные биомаркеры воспаления. *In situ* состояние воспаления и фенотип лимфоцитов [32, 33] могут помочь отличить пациентов с ТСПН от контрольной группы. При системной красной волчанке снижение числа регуляторных Т-клеток (Treg) может способствовать развитию ТСПН. Кроме того, у пациентов с ТСПН с низким уровнем Treg наблюдался не только сдвиг в профиле цитокинов от противовоспалительных к провоспалительным, но и было обнаружено повышенное содержание антител к лейкоцитарному антигену человека в периферической крови [32]. Исследование биопсий пациентов с волчаночным нефритом при помощи конфокальной микроскопии показало, что высокая плотность В-клеток была связана с устойчивостью к развитию ТСПН, в то время как высокая плотность CD8⁺, $\gamma\delta$ и других CD4⁺CD8⁺ Т-клеток была связана как с острой почечной недостаточностью, так и с прогрессированием до ТСПН [33]. Особые различия в фенотипическом профиле популяций Т- и В-клеток наблюдались между пациентами с ТСПН и здоровыми людьми. Описано снижение числа наивных CD4⁺-клеток, клеток CD19⁺IgD⁺CD27⁺, а также снижение числа клеток CD8⁺PD1⁺, наряду с тенденцией

к увеличению количества зрелых субпопуляций у пациентов с ТСПН [34].

Отношение нейтрофилов к лимфоцитам и тромбоцитов к лимфоцитам может нести диагностическое значение при анализе воспаления у пациентов с ТСПН. Отношение нейтрофилов к лимфоцитам было связано с воспалением у больных с ТСПН, включая тех, кто был на гемодиализе и перитонеальном диализе [35–37], и также было связано с выживаемостью пациентов на гемодиализе [38, 39]. Существуют исследования, показывающие связь между отношением тромбоцитов к лимфоцитам и воспалением и способностью предсказывать смертность у пациентов на гемодиализе [37, 38]. Семилетнее когортное исследование пациентов, не находящихся на диализе, но имеющих ТСПН, выявило, что эти два отношения могут быть ассоциированы с развитием воспаления у таких больных, что было показано по связи с высокочувствительным С-реактивным белком [40].

Поскольку развитие ТСПН является уникальным процессом при разных патологиях, параметры воспаления представляются весьма противоречивыми маркерами и не могут использоваться без других диагностических подходов при почечной недостаточности.

МАРКЕРЫ, СВЯЗАННЫЕ С ФИБРОЗОМ

В норме в здоровой ткани существует баланс между скоростью синтеза белков внеклеточного матрикса (ВКМ: коллаген, фибронектин, ламинин и др.) и их протеолиза. Нарушение этого баланса может привести к неконтрольному отложению компонентов ВКМ, что в конечном итоге приводит к нарушению морфологии и/или функции органа и развитию фиброза [12]. Этот процесс может происходить во всех органах и является причиной почти 45% смертей в развитых странах [41]. Что касается почек, то распространенность ХБП, характеризующейся фиброзом почек, увеличилась с 1990-х гг., и в 2017 г. во всем мире от этой причины погибло 1,2 млн человек [42].

Чрезмерное отложение ВКМ при фиброзе почек разрушает и заменяет функциональную паренхиму, что приводит к почечной недостаточности [13]. Этот патологический процесс может затрагивать три различных отдела почек: клубочки, вызывая гломерулосклероз; тубулоинтерстиций, приводя к интерстициальному фиброзу; сосудистую сеть, выражаясь в артериосклерозе и периваскулярном фиброзе [43]. Независимо от причины и происхожде-

ния фиброза, его гистологическая картина в основном одинакова при различных заболеваниях почек. Таким образом, маркеры фиброза почек можно рассматривать как универсальные молекулы для диагностики ХБП и ТСПН.

Коллагены. Коллагены (col) представляют собой наиболее распространенные маркеры фиброза и включают белки colI, colII, colIII, colIV, colVI, colVII и colXV, обнаруживаемые в почечном интерстиции [44]. colI признан основным компонентом фиброзных тканей всех органов [44, 45]. colI и colIII, предположительно, накапливаются на ранних стадиях развития фиброза почки [46]. Также показано увеличение содержания colV и colVI в фиброзной ткани почек [47, 48]. colIV является компонентом базальных мембран и используется в качестве маркера гломерулярного склероза и интерстициального фиброза [49, 50].

Главными способами определения фиброза как в клинике, так и в экспериментальных исследованиях является окраска биопсийных препаратов по Массону или пикросириусом красным. Однако, несмотря на широкое использование окраски по Массону, она может иметь низкую специфичность к самому коллагену и отражать интерстициальный объем, а не фиброз как таковой [51]. Окрашивание пикросириусом красным считается более подходящим для фибриллярного коллагена, но оно имеет свои ограничения, в частности отсутствие специфичности к colIV, что не позволяет использовать это окрашивание для анализа утолщения базальной мембраны канальцев или диагностики гломерулосклероза [51]. Иммуногистохимический анализ со специфическими антителами к коллагену не имеет вышеуказанных ограничений и напрямую выявляет содержание и локализацию коллагенов в ткани, позволяя морфометрически оценить степень фиброза почек [52, 53].

Кроме гистологического/гистохимического исследования, содержание коллагена можно проанализировать с помощью выявления гидроксипролина [51]. Метод основан на том, что коллаген является одним из немногих белков, которые содержат аминокислоту гидроксипролин. Кроме того, гидроксипролин составляет фиксированный процент аминокислотного состава коллагена в большинстве органов млекопитающих [54, 55].

В клинических и экспериментальных исследованиях наиболее просто использовать для анализа сыворотку крови и мочу, в которых могут быть обнаружены фрагменты коллагена в качестве маркеров почечного фиброза (табл. 1). Поэтому неинвазивные методы

определения коллагена и его фрагментов в моче или крови могут использоваться для диагностики почечной недостаточности, в частности ТСПН. Такие подходы в клинической практике могут позволить изучить динамику развития почечной недостаточности. Например, изучение связи между уровнем фрагментов colIII , отражающих его активное образование (PRO-C3) и деградацию (СЗМ), и СКФ показало, что соотношение СЗМ/креатинин в моче увеличивается со стадией ХБП [56]. Соотношение PRO-C3/креатинин в моче и сыворотке возрастало только на стадиях 4 и 5 [56]. Наоборот, повышенный риск развития ТСПН связан с низким соотношением СЗМ/креатинин в моче и повышенным уровнем PRO-C3 в сыворотке крови. Это также может свидетельствовать о повышенном риске смерти [56], хотя в недавнем исследовании ни в сыворотке, ни в моче уровень СЗМ не был связан со смертностью при диабетической болезни почек [57].

Анализ базы данных Human Urinary Proteome Database при сравнении здоровых людей и пациентов с ХБП показал, что фрагменты colIa1 могут иметь диагностическую ценность в определении почечной недостаточности. Из 707 фрагментов colIa1 в моче 63 пептида были достоверно положительно связаны с СКФ и только 6 значимо отрицательно коррелировали с СКФ [58].

Более практичным методом для клинической диагностики является иммунодетекция, с помощью которой определяют коллаген и его фрагменты. colIV , обнаруживаемый в моче молодых пациентов с диабетом 1-го типа, коррелировал со снижением СКФ, но такая связь не была определена для ТСПН [59]. Такие же результаты получены в исследованиях пациентов с диабетом 2-го типа [60]. Более высокие уровни PRO-C6 (фрагмент, отражающий активный синтез colVI) в сыворотке крови связаны со снижением СКФ, развитием ТСПН и смертностью у пациентов с диабетом 1-го типа. А высокие уровни PRO-C6 в моче, наоборот, коррелировали со сниженным риском падения СКФ [61]. Другой фрагмент colVI , эндотрофин, измеренный в сыворотке или моче, может предсказывать развитие ТСПН у пациентов с ХБП [62, 63], в связи с чем он был выбран вместо рСКФ в многомерной модели смертности от ХБП, демонстрируя лучшую прогностическую силу, чем остальные маркеры [62]. Отношение эндотрофин/креатинин в моче отражало развитие ХБП в течение первого года независимо от значения СКФ, возраста, пола и отношения альбумин/креатинин в моче [63].

Показано, что применение комбинации всех биомаркеров (sLG1M, sPRO-C3, sPRO-C6, uPRO-C3/Cr, uPRO-C6/Cr, uСЗМ/Cr) может улучшить предсказательную способность диагностики снижения почечной функции (чувствительность – 50,0%; специфичность – 77,8%; AUC – 0,806) в сравнении с такими клиническими параметрами, как рСКФ и протеинурия (чувствительность – 45,2%; специфичность – 87,3%; AUC – 0,751) [64]. Таким образом, компоненты ВКМ, как маркеры фиброза, могут улучшить возможность прогнозировать развитие ХБП и почечной дисфункции.

Маркеры, связанные с ВКМ и промежуточными филаментами. К компонентам ВКМ относится не только коллаген, но также фибронектин и тромбоспондин 1 (TSP-1). Белки промежуточных филаментов (виментин, нес-тин) также связаны с почечным фиброзом (табл. 2). Было показано, что некоторые из этих маркеров могут хорошо выявлять снижение почечной функции, и их уровень коррелирует с СКФ. В частности, содержание фибронектина в моче пациентов с синдромом Барде–Бидля коррелировало с рСКФ [74]. мРНК виментина, выявляемая в моче, также может быть полезной для детекции почечной дисфункции благодаря негативной связи уровня этой мРНК с СКФ у пациентов с ХБП [75].

Другие маркеры почечного фиброза. Другие белки, не связанные с ВКМ, могут также выступать в качестве инструмента для выявления почечного фиброза (табл. 3). Маркеры фиброза могут быть ассоциированы с СКФ, и некоторые из них могут быть использованы, в частности, для прогноза ТСПН при различных заболеваниях и после трансплантации почки.

При диабете 2-го типа обнаружение высокого отношения $\text{TGF}\beta/\text{КМБ-7}$ может говорить о развитии ТСПН [89]. Галектин-3 также может выступать биомаркером почечной недостаточности, так как коррелирует с СКФ у пациентов с диабетической болезнью почек [117]. Кроме того, у таких пациентов обнаружение в моче хемокинового лиганда мотива С-Х-С 16 (CXCL16) указывает на развитие фиброза [72], и его уровень в моче отражает как СКФ, так и переход из ХБП в ТСПН [118, 119]. Содержание CXCL16 у пациентов с ХБП и сахарным диабетом 2-го типа выше, чем у пациентов без диабета [118]; содержание CXCL16 в сыворотке и/или в моче может выступать как прогностический/диагностический маркер тяжести ХБП и развития ТСПН. Сходным образом содержание эндостатина в плазме негативно связано с СКФ [120, 121] и отражает развитие ХБП. Этот показатель может

Таблица 1. Коллаген и его фрагменты, определяемые в моче и сыворотке, для диагностики развития повреждения почек и/или фиброза

Тип коллагена/фрагмент	Моча/ сыворотка	Метод определения	Диагностическая способность	Ссылки
Проколлаген III, N-концевой пропептид (PIIINP); Коллаген IV	моча; сыворотка	коллаген IV – иммуноферментный анализ (ИФА); PIIINP – радиоиммунологическое исследование	высокая позитивная корреляция между содержанием в крови и моче PIIINP и тяжестью интерстициального фиброза почки в образцах пациентов с нефропатией; нет корреляции с коллагеном IV	[65]
PIIINP	моча; сыворотка	радиоиммунологическое исследование	повышенный уровень PIIINP в моче, как и отношение его содержания в моче к креатинину коррелировало с тяжестью почечного фиброза; однако PIIINP в сыворотке не связан с экскрецией PIIINP с мочой или со стадией интерстициального фиброза	[66]
PIIINP	моча	радиоиммунологическое исследование	отношение PIIINP в моче к креатинину может иметь диагностическую ценность для определения почечного фиброза	[67]
PIIINP	моча	ИФА	была показана корреляция между уровнем PIIINP в моче и тяжестью почечного фиброза у пациентов с кистозным фиброзом после трансплантации легких	[68]
PIIINP; Проколлаген типа I N-концевой пропептид I (PINP)	моча	радиоиммунологическое исследование	PIIINP и PINP могут выступать в качестве маркера почечного фиброза	[69]
PIIINP; Фрагмент C1M; Фрагмент C3M	моча; сыворотка	ИФА	уровни C1M и C3M в сыворотке крыс возрастают в 2–3 раза при нефрэктомии 5/6 почки и аденин-нефропатии, но не при хроническом анти-Thy1.1-нефрите; в то же время уровни C1M и C3M в моче повышаются от 9 до 100 раз при всех трех патологиях в сравнении с контролем, тогда как PIIINP сильно повышен только в моче крыс с нефрэктомией	[70]
Фрагмент PRO-C3; Фрагмент PRO-C6; Фрагмент C3M	моча; сыворотка	ИФА	концентрации PRO-C6 в сыворотке и C3M в моче коррелировали с гистологическими маркерами интерстициального фиброза у пациентов с волчаночным нефритом	[71]

Таблица 1 (продолжение)

Тип коллагена/фрагмент	Моча/ сыворотка	Метод определения	Диагностическая способность	Ссылки
Эндостатин (20-кДа C-концевой фрагмент коллагена XVIII)	моча; сыворотка	ИФА	увеличение экспрессии эндостатина в ткани почек (в 5–6 раз) и его уровень в сыворотке сопутствует развитию тубулоинтерстици- ального фиброза у мышей; уровень эндостатина в моче при интерстициальном фиброзе и атрофии почечных канальцев возрастает у пациентов с диабетической болезнью почек	[72, 73]
Эндотрофин (C-концевой фрагмент коллагена VI)	моча; сыворотка	ИФА	отношение измеренного в моче эндотрофина к креатинину было связано с развитием ТСПН в течение одного года у пациентов с ХБП; уровень эндотрофина в сыворотке независимо был связан со смертностью при ХБП и мог предсказать развитие ТСПН	[62, 63]

Примечание. Фрагменты коллагена: PRO-C6 – фрагмент, отражающий активный синтез colVI; C3M – фрагмент, отражающий разрушение colIII; PRO-C3 – фрагмент, отражающий активный синтез colIII; PINP – проколлаген типа I N-концевой пропептид; PIIINP – проколлаген III, N-концевой пропептид; C1M – MMP-разрушенный коллаген 1-го типа.

Таблица 2. Маркеры фиброза почки, связанные с ВКМ

Маркер	Источник выявления	Связь с почечным фиброзом	Ссылки
Фибронектин	почка	накопление фибронектина в почках является одним из самых ранних признаков фиброза	[76]
Нестин	почка	нестин обнаруживается в канальцевых эпителиальных клетках и канальцевых интерстициальных клетках при ООМ; уровень канальцевой и интерстициальной экспрессии нестина положительно коррелирует с тубулоинтерстициальным фиброзом у больных гломерулонефритом	[77]
TSP-1	почка	увеличение экспрессии и количества TSP-1 при гломерулонефрите связано с интерстициальным фиброзом и сопровождает его развитие	[78]
Виментин	почка	увеличение экспрессии виментина наблюдается в почках при фиброзе у мышей с ООМ	[79]

Примечание. ООМ – односторонняя обструкция мочеточника; TSP-1 – тромбоспондин 1.

предсказывать смертность у пациентов с диабетом 2-го типа [122, 123] или повреждение почечного трансплантата [122].

МХБ-1 в плазме может не только отражать развитие фиброза и снижение СКФ, но и прогнозировать смертность при ХБП [124]. Другие маркеры фиброза, связанные с раз-

витием почечной недостаточности и СКФ при ХБП, включают: обнаруживаемый в моче ретинол-связывающий белок (РСБ) [125], циркулирующий в плазме фактор роста соединительной ткани (CTGF) [126] и человеческий эпидидимальный секреторный белок Е4 (HE4) в сыворотке [127]. Кроме того, содержание РСБ,

Таблица 3. Маркеры фиброза почки

Маркер	Источник выявления	Связь с почечным фиброзом
α -Гладкомышечный актин (α -ГМА)	почка	α -ГМА используется как маркер фиброгенной активности миофиibroбластов [80–84]; определение α -ГМА в почках широко применяется при различных моделях повреждения [85–87]; однако, лишь некоторые коллаген-синтезирующие клетки экспрессируют α -ГМА [83]
Костный морфогенетический белок 7 (КМБ-7)	сыворотка	низкий уровень КМБ-7 может говорить о повышенном риске развития ТСПН и сопровождается увеличением содержания TGF β [88]; высокое отношение общего TGF β к КМБ-7 может быть использовано для диагностики ТСПН [89]
Фактор роста соединительной ткани (CTGF)/CCN2	почка; сыворотка	при хроническом тубулоинтерстициальном повреждении обнаруживается повышенное количество клеток, которые экспрессируют мРНК CTGF [90, 91]; количество CTGF в сыворотке пациентов с диабетом 1-го типа коррелирует с развитием ТСПН и общей смертностью [92]
Хемокиновый лиганд мотива C-X-C 16 (CXCL16)	моча	у пациентов с диабетической болезнью почек возрастает уровень CXCL16 в моче при развитии интерстициального фиброза и атрофии почечных канальцев [72]
Рецептор-ловушка DcR2 (decoy receptor 2) и отношение DcR2/креатинин в моче	моча	уровень DcR2 и отношение DcR2/креатинин в моче коррелирует с развитием тубулоинтерстициального фиброза у пациентов с IgA-нефропатией [93]
Эпидермальный фактор роста (EGF) и отношение uEGF/креатинин в моче	моча	снижение содержания мРНК EGF в почке и количество EGF в моче коррелирует с развитием интерстициального фиброза [94, 95]; отношение EGF к креатинину в моче (uEGF/Cr) также связано со стадией ХБП [94, 96]
Галектин-1	почка	показана роль галектина-1 при последней стадии ХБП, связанной с фиброзом [97]
Галектин-3	моча; сыворотка	высокие уровни галектина-3 в плазме и сыворотке связаны с повышенным риском развития ХБП и быстрым снижением функции почек [98–100]; высокие уровни в плазме связаны с более тяжелым фиброзом почек [101]; комбинация галектина-3, измеренного в моче и плазме, может иметь лучшую прогностическую способность [102]
Человеческий эпидидимальный секреторный белок E4 (HE4/Wfdc2)	почка	в модели ООМ наблюдается увеличение экспрессии HE4 в почках при развитии фиброза [103]; количество HE4 возрастает в почках при ХБП [104], что может быть связано с повышенной экспрессией миофиibroбластами [103]
Моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (МХБ-1)	моча	МХБ-1 приводит к интерстициальному и мезангиальному фиброзу [105–107]; в клинической практике количество МХБ-1 может быть измерено в моче для диагностики ХБП [108]
Матриксная металлопротеиназа-7 (ММП-7)	моча; сыворотка	у пациентов с диабетом 2-го типа содержание ММП-7 в сыворотке коррелирует с развитием почечного фиброза [109]; у пациентов с ХБП уровень ММП-7 в моче связан с развитием фиброза [110]

Таблица 3 (продолжение)

Маркер	Источник выявления	Связь с почечным фиброзом
Ретинол-связывающие белки (РСБ)	моча	уровень РСБ в моче, так же как отношение РСБ/креатинин, позитивно ассоциировано с развитием почечного фиброза у пациентов с ХБП [111]
TGF β	моча; сыворотка	исследование биопсий 127 пациентов показало, что тяжесть развития фиброза коррелирует с увеличением в моче TGF β [112–114]; обнаружение TGF β в сыворотке пациентов после трансплантации почек может иметь прогностическое значение для диагностики аллотрансплантатной нефропатии [115]; TGF β в крови также может предсказывать развитие нефропатии при диабете 2-го типа [89]
Уромодулин	сыворотка	показана возможность оценки уромодулина в сыворотке крови для выявления ранних стадий фиброза после трансплантации [116]

Примечание. ООМ – односторонняя обструкция мочеточника.

так же как и отношение рецептор-ловушка DcR2/креатинин в моче, могут быть использованы в качестве диагностики IgA-нефропатии [93, 128]. Содержание CTGF может не только отражать стадию ХБП, но также диагностировать волчаночный нефрит при обнаружении высоких уровней экспрессии его мРНК в почках [129]. Содержание FGF-2 в сыворотке также негативно коррелирует с СКФ и протеинурией у пациентов с гломерулонефритом.

Риск развития ТСПН у пожилых людей может быть определен по измерению уровня уромодулина в сыворотке [130]. Также уровни уромодулина в крови могут указывать на развитие почечной недостаточности после трансплантации почки [116]. Отношение EGF/креатинин в моче пациентов с трансплантацией коррелирует со снижением СКФ [116]. Определение интерстициального фиброза при помощи окраски по Массону вместе с определением уровня α -гладкомышечного актина (α -ГМА) на биопсии может более точно предсказать хроническую дисфункцию почечного аллотрансплантата [131].

Некоторые из описанных выше маркеров фиброза могут иметь более высокую прогностическую способность, чем СКФ, при развитии ХБП и снижении почечной функции. Например, отношение МХБ-1/креатинин в моче может свидетельствовать о присутствии воспалительного процесса в почках, даже если значения рСКФ в норме. Так, измерение МХБ-1 может выявить почечное воспаление на ранних стадиях синдрома Альпорта [132]. При IgA-нефропатии уровень матричной металлопротеиназы 7 (ММП-7) в моче может

служить независимым и мощным предиктором прогрессирования заболевания даже у пациентов на ранней стадии с рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² [133]. Так, уровень ММП-7 в моче вместе с такими параметрами, как рСКФ, среднее артериальное давление, протеинурия и гистологический показатель, значительно улучшает прогноз риска развития IgA-нефропатии в течение трех лет [133]. Таким образом, маркеры, связанные с почечным фиброзом при различных патологиях, могут отражать тяжесть ХБП и развитие ТСПН, а также прогнозировать возникновение отторжения трансплантата почки и даже смертность.

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ

Роль эпигенетических процессов в фиброзе почек неоднократно демонстрировалась на культурах клеток, животных моделях и у пациентов с диабетической нефропатией, ишемией, волчаночным нефритом и другими патологиями почек [134–137]. Эпигенетические изменения могут непосредственно способствовать переходу острой формы почечного повреждения в хроническую [138–141]. Предполагается, что эпигенетические маркеры могут предсказывать тяжесть ХБП, указывать на разные стадии ХБП и помогать в оценке рисков развития ТСПН. Наиболее многообещающими эпигенетическими маркерами фиброза почек являются микроРНК (miR) и метилирование ДНК. Эти маркеры обычно анализируют в клетках крови или моче и используют в качестве прогностических факторов развития ХБП или ТСПН.

miR. miR представляют собой малые некодирующие РНК, которые могут кодироваться в интронах генов или транскрибироваться независимо. Первичные транскрипты процессируются в зрелую miR, которая может подавлять активность различных генов посредством РНК-интерференции. Эффекты каждой miR многочисленны, почти каждая miR имеет более 100 мишеней, а действие miR зависит от типа и состояния клеток. miR широко изучаются в различных моделях почечных патологий, в частности, идентифицировано большое количество этих молекул, участвующих в развитии фиброза почек [142]. Например, miR-21, miR-92 и miR-122 могут быть использованы для оценки стадии ХБП и рисков развития ТСПН. Основные эффекты miR-21 связаны со сдвигом клеточного метаболизма в сторону гликолиза. miR-21 повышает жизнеспособность клеток во время острой фазы стресса путем

подавления экспрессии ряда генов, в том числе прямых мишеней miR-21, — активируемого пролиферацией пероксисом рецептора-α (PPARα), ацил-кофермента А-оксидазы 1 (ACOX1), кофермента А-синтазы, пируватдегидрогеназы и пируваткарбоксилазы. Кроме того, miR-21 может подавлять гены Mpv17-подобных белков, регулирующих окислительно-восстановительный метаболизм [143–150]. Существуют и другие miR, ассоциированные с почечными патологиями, но их диагностические возможности в выявлении ТСПН все еще требуют изучения. Данные о miR, потенциально вовлеченных в ХБП и ТСПН, представлены в табл. 4.

Метилирование ДНК. Ранее показана корреляция между уровнем метилирования ДНК и патологиями почек, что делает метилирование ДНК подходящим биомаркером для оценки тяжести ХБП или ТСПН, а также оценки

Таблица 4. miR, связанные с ХБП и ТСПН

miR	Влияние ХБП	Возможность диагностики ХБП и ТСПН	Ссылка
miR-21	↑	+	[143–150]
miR-92	↑	+	[151, 152]
miR-93-5p	↓	+	[153]
		коррелирует с СКФ, уровень отличается у пациентов до/после трансплантации	
miR-95-3p	↓	+	[154]
		низкий уровень может быть маркером развития ТСПН	
miR-122	↓	+	[155]
miR-125b	↓	—	[156]
miR-126	↓	+	[157]
miR-145	↓	—	[156]
miR-155	↓	+	[156, 157]
miR-192	↑	+	[158]
miR-223-3p	↓	+	[153]
		коррелирует с СКФ, уровень отличается у пациентов до и после трансплантации	
miR-342	↓	—	[159]
miR-499	—	+	[158, 160]
miR-631	↑	+	[154]
		высокий уровень может быть маркером развития ТСПН	

Примечание. ↑ — повышение; ↓ — снижение; — — неизвестно; + — есть возможность; — — нет возможности.

рисков их развития. Одним из маркеров метилирования ДНК является 5-метил-2'-дезоксцитидин (5MedC), уровень которого увеличивается в моче у пациентов на поздних стадиях ХБП, а в сочетании с макроальбинурией или появлением белка $\alpha 1$ -микроглобулин ($\alpha 1m$) в моче может предсказывать и терминальную форму [161].

В крови возможным биомаркером ТСПН может служить метилирование промотора белка p66Shc. p66Shc представляет собой белок клеточной реакции на стресс, который участвует в окислительном стрессе и формировании атеросклероза. Снижение метилирования промотора p66Shc обнаруживается в мононуклеарных клетках периферической крови у пациентов с ТСПН и коррелирует с повышенным риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у этих пациентов [162]. Предполагается, что снижение метилирования промотора p66Shc может быть следствием гипергомоцистеинемии, часто сопровождающей заболевания почек.

В целом, был обнаружен широкий спектр сайтов ДНК, уровни метилирования которых связаны с ТСПН [163–166]. Однако практически не было показано совпадений между разными исследованиями, хотя три из них используют одну и ту же технологию (Infinium Human Methylation450 Beadchip) для оценки метилирования. Это указывает на необходимость отдельного рассмотрения этих участков с целью выявления индивидуальных особенностей их регуляции в разных условиях.

Некоторые из этих регионов изучены более подробно, например, ген метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR). MTHFR регулирует метаболизм метильных групп и гомоцистеина. Было показано, что метилирование MTHFR значительно выше у пациентов с ТСПН, что коррелирует с более низкой СКФ, уровнем гликированного гемоглобина (HbA1C), гликемией, уровнями общего холестерина и липопротеинов низкой плотности [165, 167]. Метилирование MTHFR также связано с гипергомоцистеинемией, которая может привести к дальнейшему повреждению клубочков и снижению СКФ [168].

ХБП может вызывать преждевременное старение почечной ткани, поэтому использование эпигенетических часов может представлять некоторый научный интерес для оценки состояния почек. Различными методами оценки эпигенетического возраста было показано, что он коррелирует с маркерами почечной недостаточности [169, 170]. Выявлено, что СКФ связана с параметрами HorvathAA,

HannumAA, PhenoAA, MRS (шкала риска эпигенетической смертности Zhang 10-CpG) и внешними эпигенетическими предикторами возраста/продолжительности жизни, которые основаны на анализе метилирования.

ИЗМЕНЕНИЯ В ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЕ КАК МАРКЕРЫ ХБП И ТСПН

Гормоны играют важную роль в функционировании почки как осморегуляторного и детоксицирующего органа на эндокринном и паракринном уровне. В норме почки участвуют в экскреции различных гормонов, в частности кортизола, альдостерона, половых стероидов, гормонов щитовидной железы, катехоламинов, а также в биodeградации пептидных гормонов, таких как паратгормон, кальцитонин и инсулин [171]. При развитии фиброза почки, как терминальной стадии патогенеза ХБП (стадии 3–5) [172–174], нарушается продукция, метаболизм, клиренс и сигналинг ряда гормонов, что выражается в накоплении гормонов в крови и их выделении с мочой. Практически все эндокринные оси («гипоталамус → гипофиз → эндокринная железа») подвергаются при этом значительным изменениям [171, 175].

Изменение содержания гормонов в различных физиологических жидкостях и в ткани почки может свидетельствовать о развитии фиброза почки и служить сигналом к изменению терапевтической стратегии при лечении ХБП. Далее будет рассмотрена роль гормонов, контролирующих водно-солевой баланс и артериальное давление, как потенциальных маркеров ХБП и ТСПН.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС). Ангиотензин II (AngII) является основным звеном РААС, которая занимается регуляцией тонуса сосудов, артериального давления и контролем натриевого гомеостаза [176, 177]. Данный гормон является мощным стимулирующим фактором развития фиброза почки: при активации классического профибротического сигнального пути, связанного с активацией AT1-рецепторов (AT1R), AngII прямо или опосредованно стимулирует сигналинг TGF β и образование компонентов ВКМ, являющихся классическими маркерами фиброза [176, 178, 179]. Выделяют циркуляторную и локальные РААС; среди локальных наиболее развитой является интратенальная, поскольку в почке есть все необходимые субстраты и ферменты для функционирования этой системы.

Особую роль в прогрессии ХБП до ТСПН играет интратенальная РААС, ее активация критически важна в патофизиологии почечного повреждения у пациентов с ХБП. Показано, что рост экспрессии ангиотензиногена (AGT), химазы и рецепторов AngII AT1R в почках может усиливать активацию интратенальной РААС и ассоциирован с повреждением почек даже после начала диализа [180]. Активация интратенальной РААС происходит и у доноров трансплантируемой почки, не имевших до трансплантации почечного повреждения, что повышает риск развития ТСПН у доноров [181], причем это не коррелирует с изменением артериального давления, рСКФ, содержанием AngII в плазме и альбуминурией.

Содержание AGT в моче используется как маркер активации интратенальной РААС у пациентов с ХБП [182, 183]. Ряд исследователей считает более информативным анализировать отношение мочевого AGT к креатинину [184, 185]. По результатам Корейского когортного исследования исходов болезни у пациентов с ХБП (Korean Cohort Study for Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease (KNOW-CKD)), высокий уровень AGT в моче связан со снижением рСКФ более чем на 50% у пациентов с ХБП, не находящихся на диализе [185]. Похожие результаты о связи мочевого AGT с неблагоприятным прогнозом протекания ХБП были получены при проведении исследований на пациентах с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек [184] и диабетом 2-го типа [184, 186].

Натрийуретические пептиды. Натрийуретические пептиды — это семейство пептидов, являющихся антагонистами РААС в регуляции тонуса сосудов и артериального давления, защищающих от гипертензии и связанных с ней патологий, в том числе почечного повреждения [187]. К натрийуретическим пептидам относятся предсердный натрийуретический пептид (ANP), мозговой натрийуретический пептид (BNP), натрийуретический пептид С-типа (CNP), гуанилин и урогуанилин.

Измерения концентрации ANP и BNP в плазме могут быть полезны для стратификации риска у пациентов с ТСПН [188, 189]. Содержание в плазме ANP и BNP или их N-концевых фрагментов повышено у пациентов с ХБП, ряд исследователей допускает возможность использования этих пептидов как прогностических маркеров прогрессирования ХБП до ТСПН и фиброза [189–192]. Основными причинами роста концентрации этих гормонов в плазме служат гипervолемия, артериальная гипертензия и сопутствующие заболевания

сердца, а также резкое снижение или полное отсутствие почечного клиренса [188, 193]. Высокая смертность пациентов с ТСПН обусловлена значительным риском развития сердечной недостаточности, связанной с высокой частотой случаев гипертрофии левого желудочка, различных кардиомиопатий и ишемической болезни сердца [194].

Натрийуретический пептид С (CNP) играет важную роль в предотвращении фиброза почки [195, 196]. Гипоксия, увеличение выброса цитокинов и профибротических ростовых факторов, сопровождающие развитие фиброза почки, служат стимулами для производства и секреции CNP [197]. Среди всех натрийуретических пептидов CNP быстрее всех подвергается разрушению нейтральной эндопептидазой [198], что создает сложности с детекцией его производных в физиологических жидкостях. В связи с тем, что его содержание в кровотоке очень мало, предполагается, что в моче обнаруживается CNP и продукты его распада именно почечного происхождения [197]. Ряд авторов предлагает рассматривать CNP как ранний маркер тубулоинтерстициального фиброза почки: в модели обструктивной нефропатии показано значительное снижение содержания этого гормона в моче крыс, причем это снижение происходит раньше, чем детектируется протеин- и альбуминурия, рост содержания креатинина и азота мочевины в крови [199].

Гуанилин — низкомолекулярный натрийуретический пептидный гормон, продуцируемый главным образом слизистыми клетками кишечника и почек [200–202]. Гуанилин связывают с различными заболеваниями почек: замечен рост его концентрации в крови пациентов с ХБП [203], гломерулонефритом и нефротическим синдромом [204]. Урогуанилин, сходный по своей структуре с гуанилином, мало изучен в контексте почечных патологий, но известно, что его концентрация в плазме растет у больных с ХБП и гломерулонефритом [205]. Есть данные о том, что его содержание повышено у пациентов, находящихся на гемодиализе, по сравнению со здоровыми испытуемыми. Большой вклад в увеличение сывороточной концентрации урогуанилина вносит снижение СКФ у таких пациентов [206], а также имеет значение, какое количество поваренной соли употребляет пациент с пищей [207].

Эритропоэтин. Эритропоэтин — это пептидный гормон, который синтезируется в почке, одна из его основных функций — стимуляция эритропоэза [208]. Поскольку ХБП и ТСПН приводят к значительным нарушениям в био-

синтезе эритропоэтина, у пациентов с различной степенью повреждения почек развивается анемия [209, 210]. Согласно данным ВОЗ, анемия соответствует уровню гемоглобина менее 13 г/дл у мужчин и 12 г/дл — у женщин до наступления менопаузы. У большинства больных ХБП (около 90%), имеющих СКФ 25 мл/мин, диагностируется анемия, так как уровень гемоглобина у таких пациентов менее 10 г/дл [211]. Введение эритропоэтина снижает темпы развития ХБП, риск смерти в результате сердечно-сосудистых заболеваний и повышает толерантность к физической нагрузке [212, 213].

Пролактин. Пролактин выполняет целый спектр функций, связанных с лактацией, размножением, иммуномодуляцией и натрийурезом [207, 214–217]. Уровень пролактина значительно повышен в крови пациентов с ХБП и встречается у 70% пациентов, находящихся на гемодиализе, что связано с нарушением клиренса этого гормона [218, 219]. Примеча-

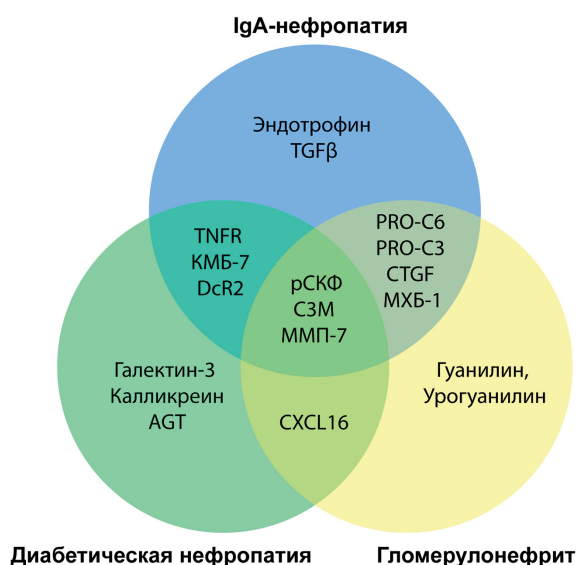
телен тот факт, что увеличение частоты диализа не снижает содержание пролактина в крови [220], в отличие от других гормонов (например, при инсулинорезистентности, связанной с ХБП, диализ решает проблему гиперинсулинемии [171]). Обычно оценивают содержание так называемого макропролактина молекулярной массой больше 100 кДа, который представляет собой комплексы молекул гормона, связавшиеся с иммуноглобулином G [221, 222]. Из литературных данных и клинических исследований можно заключить, что гиперпролактинемия при ТСПН может быть косвенным сигналом для изменения терапевтической тактики в сторону радикальных мер, а именно трансплантации почки.

Кинин-калликреиновая система. Данная система представлена группой полифункциональных белков крови, действующих на эндо- и паракринных уровнях, в том числе ответственных за регуляцию артериального

Таблица 5. Гормональные маркеры, связанные с ХБП и ТСПН

Маркер	Источник выявления	Связь с ХБП и ТСПН
AGT (интратренальная РААС)	моча	высокое содержание AGT в моче связано со снижением рСКФ более чем на 50% или развитием ТСПН у пациентов с ХБП, не находящихся на диализе [187]; уровень AGT в моче может быть ранним биомаркером ухудшения функции почек у пациентов с ХБП 3–4 стадии [226]
AGT (интратренальная РААС)	почка	повышенная экспрессия рецепторов AGT, химазы и рецепторов AT1R в ткани почки может усиливать активацию внутрипочечной РААС, что связано с повреждением почек даже после начала диализа [182]
ANP, BNP	сыворотка	содержание в плазме ANP, BNP или их N-концевых фрагментов повышено у пациентов с ХБП [189–192]
CNP	моча	в модели обструктивной нефропатии показано значительное снижение CNP в моче крыс; снижение происходит раньше, чем детектируется протеин- и альбуминурия, рост содержания креатинина и азота мочевины в крови [199]
Эритропоэтин	сыворотка, почка	значительное снижение концентрации в крови и процесса биосинтеза в почке при ХБП и ТСПН [209, 210]
Гуанилин	сыворотка	замечен рост концентрации гуанилина в крови пациентов с ХБП [203], гломерулонефритом и нефротическим синдромом [204]
Кинин-калликреиновая система	сыворотка	у пациентов с ХБП обнаружена положительная корреляция между соотношением калликреин/креатинин в моче и снижением рСКФ [223]
Пролактин	сыворотка	уровень пролактина значительно повышен в крови пациентов с ХБП и встречается у 70% пациентов, находящихся на гемодиализе, что связано с нарушением клиренса этого гормона [218, 219]
Урогуанилин	сыворотка	концентрация урогуанилина растет в плазме крови у больных с ХБП и гломерулонефритом [205]

а Маркеры воспаления, фиброза и гормоны



б Эпигенетические маркеры

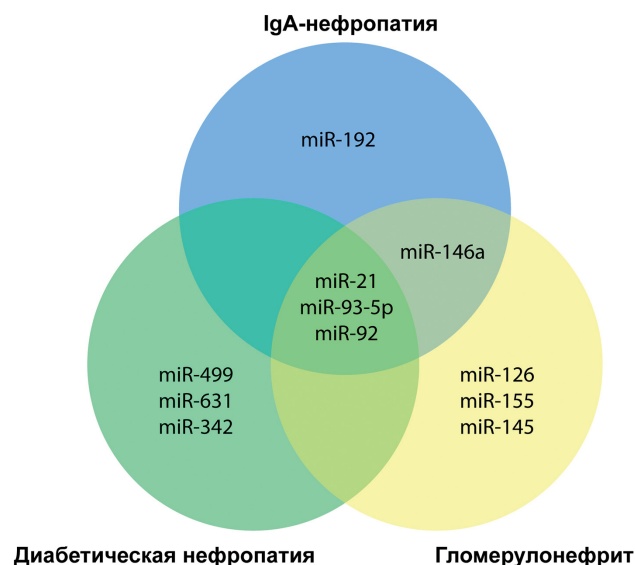


Рис. 3. Диаграммы Венна демонстрируют биомаркеры, связанные с основными патологиями, вызывающими ХБП. *а* – Маркеры воспаления, фиброза и гормональные маркеры; *б* – перспективные эпигенетические маркеры. Сокращения: AGT – ангиотензиноген; СЗМ – фрагмент, отражающий разрушение colIII; CTGF – фактор роста соединительной ткани; CXCL16 – хемокиновый лиганд мотива С-Х-С 16; DcR2 – рецептор-ловушка DcR2; IgA – иммуноглобулин А; miR – микро-РНК; PRO-C3 – фрагмент, отражающий активный синтез colIII; PRO-C6 – фрагмент, отражающий активный синтез colVI; TGFβ – трансформирующий фактор роста бета; TNFR – рецепторы фактора некроза опухоли; КМБ-7 – костный морфогенетический белок 7; ММП-7 – матриксная металлопротеиназа 7; МХБ-1 – моноцитарный хемоаттрактантный белок 1; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

давления и вазодилатацию, опосредованную выделением оксида азота. Важнейшими белками этой системы являются калликреин и брадикинин. У пациентов с ХБП обнаружена положительная корреляция между соотношением калликреин/креатинин в моче и снижением рСКФ, а также содержанием в моче маркера воспаления МСР-1, что делает калликреин кандидатом в маркеры, оценивающие функциональное состояние почки [223]. Сходные данные получены и для пациентов с диабетом 1-го типа, у которых снижение калликреина плазмы ассоциировано с развитием диабетической нефропатии. Наиболее низкие значения этой сериновой протеазы обнаружены у пациентов, проходящих гемодиализ. Предполагается, что предотвращение потери калликреина при диабетической нефропатии может помочь сохранить функциональную активность почки [224]. Для промотора гена калликреина *KLK1* характерен полиморфизм, что создает сложности для определения аллелей; тем не менее был обнаружен аллель, чаще встречающийся у пациентов с ТСПН, чем у контрольных испытуемых [225].

Информация о роли гормонов в качестве потенциальных маркеров ХБП и ТСПН суммирована в табл. 5.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДИАГНОСТИКИ ТСПН

Применение описанных выше биомаркеров в повседневной диагностике может позволить персонализировать картину болезни пациентов для прогнозирования ее исхода и выбора терапевтических подходов. Клиническая картина может меняться в ходе развития ХБП и зависеть от характера заболевания и особенностей конкретного больного, поэтому можно наблюдать накопление разных биомаркеров при разных заболеваниях (рис. 3).

Существуют биомаркеры, которые можно оценить только при одном, тогда как другие – при двух или трех основных заболеваниях почек (рис. 3, *а*). Например, СЗМ и ММП-7 выявляются при всех представленных патологиях. Однако биомаркеры, специфичные для какого-то конкретного заболевания, могут селективно использоваться для его выявления. Таким образом, для диагностики заболеваний представляется полезным использовать некоторые биомаркеры в комбинации друг с другом. Например, СЗМ и ММП-7 (с рСКФ) являются основным диагностическим параметром развития ТСПН, а использование

других маркеров (например, TNFR, КМБ-7, DcR2, PRO-C6, PRO-C3, CTGF, МХБ-1, CXCL16) может сузить спектр заболеваний. При этом эндотрофин и TGF β специфичны только для IgA-нефропатии, тогда как галектин-3 специфичен только для диабетической нефропатии. Гормональные маркеры калликреин, AGT, гуанилин и урогуанилин также могут быть предикторами ТСПН только при диабетической нефропатии или гломеруло-нефрите.

Эпигенетические маркеры, такие как miR-21, miR-93-5p и miR-92, не являются уникальными биомаркерами ТСПН. miR-146a специфична для IgA-нефропатии и гломеруло-нефрита. Другие маркеры, представленные на схеме (рис. 3, б), специфичны для определенных заболеваний. Существуют некоторые ограничения для применения miR в клинической практике. Например, на текущий момент недостаточно данных для корреляции miR с различными заболеваниями. miR на диаграмме отражают только имеющиеся научные данные, и дальнейшие исследования могут выявить, что все эти miR находятся, например, в области пересечения множеств (рис. 3, б). Исходя из существующих данных, создается впечатление, что все известные miR слабо специфичны в отношении причины развития ХБП, и использование только miR в качестве биомаркеров недостаточно для определения состояния пациента и замещения рСКФ для диагностики ХБП и ТСПН. Однако разные miR имеют свои особенности, и их комбинация может стать мощным диагностическим инструментом, например,

в виде экспресс-тест-полосок, позволяющих одновременно исследовать несколько miR.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время в клинических исследованиях и на животных моделях идентифицировано множество маркеров ХБП, указывающих на развитие ТСПН. Некоторые из них специфичны для конкретной почечной патологии, тогда как другие более универсальны. На основании нашего анализа мы выделяем ключевые воспалительные, фиброзные, гормональные и эпигенетические маркеры, указывающие на серьезное ухудшение функции почек и развитие ТСПН. Их использование вместе с традиционными методами диагностики почечной недостаточности, такими как рСКФ, может ускорить диагностику ТСПН и стать основанием для начала соответствующей терапии или рекомендации трансплантации почки.

Вклад авторов. Все авторы — написание статьи; Е.Ю. Плотников — редактирование рукописи.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 22-74-00058).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Schainuck, L. I., Striker, G. E., Cutler, R. E., and Benditt, E. P. (1970) Structural-functional correlations in renal disease. II. The correlations, *Hum. Pathol.*, **1**, 631-641, doi: 10.1016/S0046-8177(70)80061-2.
2. Bohle, A., Mackensen-Haen, S., and von Gise, H. (1987) Significance of tubulointerstitial changes in the renal cortex for the excretory function and concentration ability of the kidney: a morphometric contribution, *Am. J. Nephrol.*, **7**, 421-433, doi: 10.1159/000167514.
3. Risdon, R. A., Sloper, J. C., and De Wardener, H. E. (1968) Relationship between renal function and histological changes found in renal-biopsy specimens from patients with persistent glomerular nephritis, *Lancet*, **292**, 363-366, doi: 10.1016/S0140-6736(68)90589-8.
4. Hashmi, M. F., Benjamin, O., and Lappin, S. L. (2023) End-Stage Renal Disease, In *StatPearls*, StatPearls Publishing.
5. Roufosse, C., Simmonds, N., Clahsen-van Groningen, M., Haas, M., Henriksen, K. J., Horsfield, C., Loupy, A., Mengel, M., Perkowska-Ptasińska, A., Rabant, M., Racusen, L. C., Solez, K., and Becker, J. U. (2018) A 2018 reference guide to the banff classification of renal allograft pathology, *Transplantation*, **102**, 1795-1814, doi: 10.1097/TP.0000000000002366.
6. Saran, R., Robinson, B., Abbott, K. C., Agodoa, L. Y. C., Bragg-Gresham, J., Balkrishnan, R., Bhawe, N., Dietrich, X., Ding, Z., Eggers, P. W., Gaipov, A., Gillen, D., Gipson, D., Gu, H., Guro, P., Haggerty, D., Han, Y., He, K., Herman, W., et al. (2019) US Renal Data System 2018 Annual Data Report: Epidemiology

- of Kidney Disease in the United States, *Am. J. Kidney Dis.*, **73** (3 Suppl 1), A7-A8, doi: 10.1053/j.ajkd.2019.01.001.
7. Levey, A. S., de Jong, P. E., Coresh, J., El Nahas, M., Astor, B. C., Matsushita, K., Gansevoort, R. T., Kasiske, B. L., and Eckardt, K.-U. (2011) The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report, *Kidney Int.*, **80**, 17-28, doi: 10.1038/ki.2010.483.
 8. Acosta-Ochoa, I., Bustamante-Munguira, J., Mendiluce-Herrero, A., Bustamante-Bustamante, J., and Coca-Rojo, A. (2019) Impact on outcomes across KDIGO-2012 AKI criteria according to baseline renal function, *J. Clin. Med. Res.*, **8**, doi: 10.3390/jcm8091323
 9. Uslu, A., Hür, E., Şen, Ç., Şen, S., Akgün, A., Taşlı, F. A., Nart, A., Yilmaz, M., and Töz, H. (2015) To what extent estimated or measured GFR could predict subclinical graft fibrosis: a comparative prospective study with protocol biopsies, *Transplant. Int.*, **28**, 575-581, doi: 10.1111/tri.12534.
 10. Bjornstad, P., Karger, A. B., and Maahs, D. M. (2018) Measured GFR in routine clinical practice-the promise of dried blood spots, *Adv. Chronic Kidney Dis.*, **25**, 76-83, doi: 10.1053/j.ackd.2017.09.003.
 11. Zsom, L., Zsom, M., Salim, S. A., and Fülöp, T. (2022) Estimated glomerular filtration rate in chronic kidney disease: a critical review of estimate-based predictions of individual outcomes in kidney disease, *Toxins*, **14**, 127, doi: 10.3390/toxins14020127.
 12. Henderson, N. C., Rieder, F., and Wynn, T. A. (2020) Fibrosis: from mechanisms to medicines, *Nature*, **7835**, 555-566, doi: 10.1038/s41586-020-2938-9.
 13. Moeller, M. J., Kramann, R., Lammers, T., Hoppe, B., Latz, E., Ludwig-Portugall, I., Boor, P., Floege, J., Kurts, C., Weiskirchen, R., and Ostendorf, T. (2021) New aspects of kidney fibrosis-from mechanisms of injury to modulation of disease, *Front. Med.*, **8**, 814497, doi: 10.3389/fmed.2021.814497.
 14. Ghaderian, S. B., Hayati, F., Shayanpour, S., and Beladi Mousavi, S. S. (2015) Diabetes and end-stage renal disease; a review article on new concepts, *J. Renal Injury Prevent.*, **4**, 28-33, doi: 10.12861/jrip.2015.07.
 15. Watanabe, K., Sato, E., Mishima, E., Miyazaki, M., and Tanaka, T. (2022) What's new in the molecular mechanisms of diabetic kidney disease: recent advances, *Int. J. Mol. Sci.*, **24**, 570, doi: 10.3390/ijms24010570.
 16. Lees, J. S., Welsh, C. E., Celis-Morales, C. A., Mackay, D., Lewsey, J., Gray, S. R., Lyall, D. M., Cleland, J. G., Gill, J. M. R., Jhund, P. S., Pell, J., Sattar, N., Welsh, P., and Mark, P. B. (2019) Glomerular filtration rate by differing measures, albuminuria and prediction of cardiovascular disease, mortality and end-stage kidney disease, *Nat. Med.*, **25**, 1753-1760, doi: 10.1038/s41591-019-0627-8.
 17. Frąk, W., Kućmierz, J., Szlagor, M., Młynarska, E., Rysz, J., and Franczyk, B. (2022) New insights into molecular mechanisms of chronic kidney disease, *Biomedicines*, **10**, 2846, doi: 10.3390/biomedicines10112846.
 18. Gusev, E., Solomatina, L., Zhuravleva, Y., and Sarapultsev, A. (2021) The pathogenesis of end-stage renal disease from the standpoint of the theory of general pathological processes of inflammation, *Int. J. Mol. Sci.*, **22**, doi: 10.3390/ijms222111453.
 19. Hewitson, T. D. (2012) Fibrosis in the kidney: is a problem shared a problem halved? *Fibrogen. Tissue Rep.*, **5** (Suppl 1), S14, doi: 10.1186/1755-1536-5-S1-S14.
 20. Barreto, D. V., Barreto, F. C., Liabeuf, S., Temmar, M., Lemke, H.-D., Tribouilloy, C., Choukroun, G., Vanholder, R., Massy, Z. A., and European Uremic Toxin Work Group (EUTox) (2010) Plasma interleukin-6 is independently associated with mortality in both hemodialysis and pre-dialysis patients with chronic kidney disease, *Kidney Int.*, **77**, 550-556, doi: 10.1038/ki.2009.503.
 21. Alicic, R. Z., Johnson, E. J., and Tuttle, K. R. (2018) Inflammatory mechanisms as new biomarkers and therapeutic targets for diabetic kidney disease, *Adv. Chronic Kidney Dis.*, **25**, 181-191, doi: 10.1053/j.ackd.2017.12.002.
 22. Fried, L., Solomon, C., Shlipak, M., Seliger, S., Stehman-Breen, C., Bleyer, A. J., Chaves, P., Furberg, C., Kuller, L., and Newman, A. (2004) Inflammatory and prothrombotic markers and the progression of renal disease in elderly individuals, *J. Am. Soc. Nephrol.*, **15**, 3184-3191, doi: 10.1097/01.ASN.0000146422.45434.35.
 23. Keller, C., Katz, R., Sarnak, M. J., Fried, L. F., Kestenbaum, B., Cushman, M., Shlipak, M. G., and CHS study. (2010) Inflammatory biomarkers and decline in kidney function in the elderly: the cardiovascular health study, *Nephrol. Dial. Transplant.*, **25**, 119-124, doi: 10.1093/ndt/gfp429.
 24. Mentz, R. J., Kelly, J. P., von Lueder, T. G., Voors, A. A., Lam, C. S. P., Cowie, M. R., Kjeldsen, K., Jankowska, E. A., Atar, D., Butler, J., Fiuzat, M., Zannad, F., Pitt, B., and O'Connor, C. M. (2014) Noncardiac comorbidities in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction, *J. Am. Coll. Cardiol.*, **64**, 2281-2293, doi: 10.1016/j.jacc.2014.08.036.
 25. Pouleur, A.-C. (2015) Which biomarkers do clinicians need for diagnosis and management of heart failure with reduced ejection fraction? *Clin. Chim. Acta*, **443**, 9-16, doi: 10.1016/j.cca.2014.10.046.
 26. Feng, Y.-M., Thijs, L., Zhang, Z.-Y., Yang, W.-Y., Huang, Q.-F., Wei, F.-F., Kuznetsova, T., Jennings, A.-M., Delles, C., Lennox, R., Verhamme, P., Dominiczak, A., and Staessen, J. A. (2017) Glomerular function in relation to circulating adhesion molecules and inflammation markers in a general population,

- Nephrol. Dial. Transplant.*, **33**, 426-435, doi: 10.1093/ndt/gfx256.
27. Chiang, C.-K., Hsu, S.-P., Pai, M.-F., Peng, Y.-S., Ho, T.-I., Liu, S.-H., Hung, K.-Y., Tsai, T.-J., and Hsieh, B.-S. (2005) Plasma interleukin-18 levels in chronic renal failure and continuous ambulatory peritoneal dialysis, *Blood Purif.*, **23**, 144-148, doi: 10.1159/000083620.
 28. Khanijou, V., Zafari, N., Coughlan, M. T., MacIsaac, R. J., and Ekinci, E. I. (2022) Review of potential biomarkers of inflammation and kidney injury in diabetic kidney disease, *Diab. Metab. Res. Rev.*, **38**, e3556, doi: 10.1002/dmrr.3556.
 29. Oh, Y. J., An, J. N., Kim, C. T., Yang, S. H., Lee, H., Kim, D. K., Joo, K. W., Paik, J. H., Kang, S.-W., Park, J. T., Lim, C. S., Kim, Y. S., and Lee, J. P. (2015) Circulating tumor necrosis factor α receptors predict the outcomes of human IgA nephropathy: a prospective cohort study, *PLoS One*, **10**, e0132826, doi: 10.1371/journal.pone.0132826.
 30. Niewczas, M. A., Pavkov, M. E., Skupien, J., Smiles, A., Md Dom, Z. I., Wilson, J. M., Park, J., Nair, V., Schlafly, A., Saulnier, P.-J., Satake, E., Simeone, C. A., Shah, H., Qiu, C., Looker, H. C., Fiorina, P., Ware, C. F., Sun, J. K., Doria, A., et al. (2019) A signature of circulating inflammatory proteins and development of end-stage renal disease in diabetes, *Nat. Med.*, **25**, 805-813, doi: 10.1038/s41591-019-0415-5.
 31. Khan, F., Kapoor, S., Rana, J., and Khan, S. (2022) Evaluation of Inflammatory markers in different stages of chronic renal disease, *Asian J. Med. Sci.*, **13**, 100-107, doi: 10.3126/ajms.v13i5.40454.
 32. Fathi, F., Atapour, A., Eskandari, N., Keyhanmehr, N., Hafezi, H., Mohammadi, S., and Motedayyen, H. (2019) Regulatory T-cells and their impacts on cytokine profile of end-stage renal disease patients suffering from systemic lupus erythematosus, *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*, **33**, doi: 10.1177/2058738419863238.
 33. Abraham, R., Durkee, M. S., Ai, J., Veselits, M., Casella, G., Asano, Y., Chang, A., Ko, K., Oshinsky, C., Peninger, E., Giger, M. L., and Clark, M. R. (2022) Specific *in situ* inflammatory states associate with progression to renal failure in lupus nephritis, *J. Clin. Invest.*, **132**, e155350, doi: 10.1172/JCI155350.
 34. Lioulios, G., Fylaktou, A., Xochelli, A., Sampani, E., Tsouchnikas, I., Giamalis, P., Daikidou, D.-V., Nikolaidou, V., Papagianni, A., Theodorou, I., and Stangou, M. (2022) Clustering of end stage renal disease patients by dimensionality reduction algorithms according to lymphocyte senescence markers, *Front. Immunol.*, **13**, 841031, doi: 10.3389/fimmu.2022.841031.
 35. Turkmen, K., Guney, I., Yerlikaya, F. H., and Tonbul, H. Z. (2012) The relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and inflammation in end-stage renal disease patients, *Renal Failure*, **34**, 155-159, doi: 10.3109/0886022X.2011.641514.
 36. Turkmen, K., Erdur, F. M., Ozcicek, F., Ozcicek, A., Akbas, E. M., Ozbicer, A., Demirtas, L., Turk, S., and Tonbul, H. Z. (2013) Platelet-to-lymphocyte ratio better predicts inflammation than neutrophil-to-lymphocyte ratio in end-stage renal disease patients, *Hemodial. Int.*, **17**, 391-396, doi: 10.1111/hdi.12040.
 37. Ahbap, E., Sakaci, T., Kara, E., Sahutoglu, T., Koc, Y., Basturk, T., Sevinc, M., Akgol, C., Kayalar, A. O., Ucar, Z. A., Bayraktar, F., and Unsal, A. (2016) Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in evaluation of inflammation in end-stage renal disease, *Clin. Nephrol.*, **85**, 199-208, doi: 10.5414/CN108584.
 38. Catabay, C., Obi, Y., Streja, E., Soohoo, M., Park, C., Rhee, C. M., Kovesdy, C. P., Hamano, T., and Kalantar-Zadeh, K. (2017) Lymphocyte cell ratios and mortality among incident hemodialysis patients, *Am. J. Nephrol.*, **46**, 408-416, doi: 10.1159/000484177.
 39. Ouellet, G., Malhotra, R., Penne, E. L., Usuya, L., Levin, N. W., and Kotanko, P. (2016) Neutrophil-lymphocyte ratio as a novel predictor of survival in chronic hemodialysis patients, *Clin. Nephrol.*, **85**, 191-198, doi: 10.5414/CN108745.
 40. Li, P., Xia, C., Liu, P., Peng, Z., Huang, H., Wu, J., and He, Z. (2020) Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in evaluation of inflammation in non-dialysis patients with end-stage renal disease (ESRD), *BMC Nephrology*, **21**, 511, doi: 10.1186/s12882-020-02174-0.
 41. Keane, T. J., Horejs, C.-M., and Stevens, M. M. (2018) Scarring vs. functional healing: matrix-based strategies to regulate tissue repair, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **129**, 407-419, doi: 10.1016/j.addr.2018.02.002.
 42. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration (2020) Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017, *Lancet*, **395**, 709-733, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30045-3.
 43. Djurdjaj, S., and Boor, P. (2019) Cellular and molecular mechanisms of kidney fibrosis, *Mol. Aspects Med.*, **65**, 16-36, doi: 10.1016/j.mam.2018.06.002.
 44. Genovese, F., Manresa, A. A., Leeming, D. J., Karsdal, M. A., and Boor, P. (2014) The extracellular matrix in the kidney: a source of novel non-invasive biomarkers of kidney fibrosis? *Fibrogenesis Tissue Rep.*, **7**, 4, doi: 10.1186/1755-1536-7-4.
 45. Buchtler, S., Grill, A., Hofmarksrichter, S., Stöckert, P., Schiechl-Brachner, G., Rodriguez Gomez, M., Neumayer, S., Schmidbauer, K., Talke, Y., Klinkhammer, B. M., Boor, P., Medvinsky, A., Renner, K., Castrop, H., and Mack, M. (2018) Cellular origin and functional relevance of collagen I production in the kidney, *J. Am. Soc. Nephrol.*, **29**, 1859-1873, doi: 10.1681/ASN.2018020138.

46. Sharma, A. K., Mauer, S. M., Kim, Y., and Michael, A. F. (1993) Interstitial fibrosis in obstructive nephropathy, *Kidney Int.*, **44**, 774-788, doi: 10.1038/ki.1993.312.
47. Mason, R. M., and Wahab, N. A. (2003) Extracellular matrix metabolism in diabetic nephropathy, *J. Am. Soc. Nephrol.*, **14**, 1358-1373, doi: 10.1097/01.ASN.0000065640.77499.D7.
48. Vleming, L. J., Baelde, J. J., Westendorp, R. G., Daha, M. R., van Es, L. A., and Bruijn, J. A. (1995) Progression of chronic renal disease in humans is associated with the deposition of basement membrane components and decorin in the interstitial extracellular matrix, *Clin. Nephrol.*, **44**, 211-219.
49. Boor, P., Konieczny, A., Villa, L., Kunter, U., van Roeyen, C. R. C., LaRochelle, W. J., Smithson, G., Arrol, S., Ostendorf, T., and Floege, J. (2007) PDGF-D inhibition by CR002 ameliorates tubulointerstitial fibrosis following experimental glomerulonephritis, *Nephrol. Dial. Transplant.*, **22**, 1323-1331, doi: 10.1093/ndt/gfl691.
50. Boor, P., Celec, P., Behuliak, M., Grancic, P., Kebis, A., Kukan, M., Pronayová, N., Liptaj, T., Ostendorf, T., and Sebeková, K. (2009) Regular moderate exercise reduces advanced glycation and ameliorates early diabetic nephropathy in obese Zucker rats, *Metab. Clin. Exp.*, **58**, 1669-1677, doi: 10.1016/j.metabol.2009.05.025.
51. Hewitson, T. D., Smith, E. R., and Samuel, C. S. (2014) Qualitative and quantitative analysis of fibrosis in the kidney, *Nephrology*, **19**, 721-726, doi: 10.1111/nep.12321.
52. Gopala K Rangan, G. H. T. (2007) Quantification of renal pathology by image analysis, *Nephrology*, **12**, 553-558, doi: 10.1111/j.1440-1797.2007.00855.x.
53. Bertram, J. F. (2001) Counting in the kidney, *Kidney Int.*, **59**, 792-796, doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.059002792.x.
54. Ricard-Blum, S., and Ruggiero, F. (2005) The collagen superfamily: from the extracellular matrix to the cell membrane, *Patholog. Biol.*, **53**, 430-442, doi: 10.1016/j.patbio.2004.12.024.
55. Ignat'eva, N. Y., Danilov, N. A., Averkiev, S. V., Obrezkova, M. V., Lunin, V. V., and Sobol', E. N. (2007) Determination of hydroxyproline in tissues and the evaluation of the collagen content of the tissues, *J. Anal. Chem.*, **62**, 51-57, doi: 10.1134/S106193480701011X.
56. Genovese, F., Rasmussen, D. G. K., Karsdal, M. A., Jesky, M., Ferro, C., Fenton, A., and Cockwell, P. (2021) Imbalanced turnover of collagen type III is associated with disease progression and mortality in high-risk chronic kidney disease patients, *Clin. Kidney J.*, **14**, 593-601, doi: 10.1093/ckj/sfz174.
57. Poulsen, C. G., Rasmussen, D. G. K., Genovese, F., Hansen, T. W., Nielsen, S. H., Reinhard, H., von Scholten, B. J., Jacobsen, P. K., Parving, H.-H., Karsdal, M. A., Rossing, P., and Frimodt-Møller, M. (2023) Marker for kidney fibrosis is associated with inflammation and deterioration of kidney function in people with type 2 diabetes and microalbuminuria, *PLoS One*, **18**, e0283296, doi: 10.1371/journal.pone.0283296.
58. Mavrogeorgis, E., Mischak, H., Latosinska, A., Vlahou, A., Schanstra, J. P., Siwy, J., Jankowski, V., Beige, J., and Jankowski, J. (2021) Collagen-derived peptides in CKD: a link to fibrosis, *Toxins*, **14**, 10, doi: 10.3390/toxins14010010.
59. Morita, M., Uchigata, Y., Hanai, K., Ogawa, Y., and Iwamoto, Y. (2011) Association of urinary type IV collagen with GFR decline in young patients with type 1 diabetes, *Am. J. Kidney Dis.*, **58**, 915-920, doi: 10.1053/j.ajkd.2011.04.019.
60. Klimontov, V. V., Eremenko, N. V., Myakina, N. E., and Fazullina, O. N. (2015) Cystatin C and collagen type IV in diagnostics of chronic kidney disease in type 2 diabetic patients, *Diabetes Mellitus*, **18**, 87-93, doi: 10.14341/dm2015187-93.
61. Pilemann-Lyberg, S., Rasmussen, D. G. K., Hansen, T. W., Tofte, N., Winther, S. A., Holm Nielsen, S., Theilade, S., Karsdal, M. A., Genovese, F., and Rossing, P. (2019) Markers of collagen formation and degradation reflect renal function and predict adverse outcomes in patients with type 1 diabetes, *Diabetes Care*, **42**, 1760-1768, doi: 10.2337/dc18-2599.
62. Fenton, A., Jesky, M. D., Ferro, C. J., Sørensen, J., Karsdal, M. A., Cockwell, P., and Genovese, F. (2017) Serum endotrophin, a type VI collagen cleavage product, is associated with increased mortality in chronic kidney disease, *PLoS One*, **12**, e0175200, doi: 10.1371/journal.pone.0175200.
63. Rasmussen, D. G. K., Fenton, A., Jesky, M., Ferro, C., Boor, P., Tepel, M., Karsdal, M. A., Genovese, F., and Cockwell, P. (2017) Urinary endotrophin predicts disease progression in patients with chronic kidney disease, *Sci. Rep.*, **7**, 17328, doi: 10.1038/s41598-017-17470-3.
64. Den Hoedt, C. H., van Gelder, M. K., Grooteman, M. P., Nubé, M. J., Blankestijn, P. J., Goldschmeding, R., Kok, R. J., Bots, M. L., van den Dorpel, M. A., and Gerritsen, K. G. F. (2019) Connective tissue growth factor is related to all-cause mortality in hemodialysis patients and is lowered by on-line hemodiafiltration: results from the convective transport study, *Toxins*, **11**, 268, doi: 10.3390/toxins11050268.
65. Soylemezoglu, O., Wild, G., Dalley, A. J., MacNeil, S., Milford-Ward, A., Brown, C. B., and el Nahas, A. M. (1997) Urinary and serum type III collagen: markers of renal fibrosis, *Nephrol. Dial. Transplant.*, **12**, 1883-1889, doi: 10.1093/ndt/12.9.1883.
66. Teppo, A.-M., Törnroth, T., Honkanen, E., and Grönhagen-Riska, C. (2003) Urinary amino-terminal propeptide of type III procollagen (PIIINP) as a marker of interstitial fibrosis in renal transplant recipients,

- Transplantation*, **75**, 2113-2119, doi: 10.1097/01.TP.0000066809.60389.48.
67. Ghoul, B. E., Squalli, T., Servais, A., Elie, C., Meas-Yedid, V., Trivint, C., Vanmassenhove, J., Grünfeld, J.-P., Olivo-Marin, J.-C., Thervet, E., Noël, L.-H., Prié, D., and Fakhouri, F. (2010) Urinary procollagen III aminoterminal propeptide (PIIINP): a fibrotest for the nephrologist, *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, **5**, 205-210, doi: 10.2215/CJN.06610909.
 68. Predictive Value of PIIINP Urinary for the Development of Chronic Renal Failure in Patients with Cystic Fibrosis After Lung Transplantation (MUCO-IRC) (2012, April 6) ClinicalTrials.gov, URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01572194?cond=NCT01572194anddraw=2andrank=1>.
 69. Ix, J. H., Katz, R., Bansal, N., Foster, M., Weiner, D. E., Tracy, R., Jotwani, V., Hughes-Austin, J., McKay, D., Gabbai, F., Hsu, C.-Y., Bostom, A., Levey, A. S., and Shlipak, M. G. (2017) Urine fibrosis markers and risk of allograft failure in kidney transplant recipients: a case-cohort ancillary study of the FAVORIT trial, *Am. J. Kidney Dis.*, **69**, 410-419, doi: 10.1053/j.ajkd.2016.10.019.
 70. Papatirou, M., Genovese, F., Klinkhammer, B. M., Kunter, U., Nielsen, S. H., Karsdal, M. A., Floege, J., and Boor, P. (2015) Serum and urine markers of collagen degradation reflect renal fibrosis in experimental kidney diseases, *Nephrol. Dial. Transplant.*, **30**, 1112-1121, doi: 10.1093/ndt/gfv063.
 71. Genovese, F., Akhgar, A., Lim, S. S., Farris, A. B., Battle, M., Cobb, J., Sinibaldi, D., Karsdal, M. A., and White, W. I. (2021) Collagen type III and VI remodeling biomarkers are associated with kidney fibrosis in *Lupus nephritis*, *Kidney360*, **2**, 1473-1481, doi: 10.34067/KID.0001132021.
 72. Lee, Y. H., Kim, K. P., Park, S.-H., Kim, D.-J., Kim, Y.-G., Moon, J.-Y., Jung, S.-W., Kim, J. S., Jeong, K.-H., Lee, S.-Y., Yang, D.-H., Lim, S.-J., Woo, J.-T., Rhee, S. Y., Chon, S., Choi, H.-Y., Park, H.-C., Jo, Y.-I., Yi, J.-H., et al. (2021) Urinary chemokine C-X-C motif ligand 16 and endostatin as predictors of tubulointerstitial fibrosis in patients with advanced diabetic kidney disease, *Nephrol. Dial. Transplant.*, **36**, 295-305, doi: 10.1093/ndt/gfz168.
 73. Lin, C. H. S., Chen, J., Ziman, B., Marshall, S., Maizel, J., and Goligorsky, M. S. (2014) Endostatin and kidney fibrosis in aging: a case for antagonistic pleiotropy? *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **306**, H1692-H1699, doi: 10.1152/ajpheart.00064.2014.
 74. Caterino, M., Zacchia, M., Costanzo, M., Bruno, G., Arcaniolo, D., Trepiccone, F., Siciliano, R. A., Mazzeo, M. F., Ruoppolo, M., and Capasso, G. (2018) Urine proteomics revealed a significant correlation between urine-fibronectin abundance and estimated-GFR decline in patients with Bardet-Biedl syndrome, *Kidney Blood Press. Res.*, **43**, 389-405, doi: 10.1159/000488096.
 75. Cao, Y. H., Lv, L. L., Zhang, X., Hu, H., Ding, L. H., Yin, D., Zhang, Y. Z., Ni, H. F., Chen, P. S., and Liu, B. C. (2015) Urinary vimentin mRNA as a potential novel biomarker of renal fibrosis, *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, **309**, F514-F522, doi: 10.1152/ajprenal.00449.2014.
 76. Eddy, A. A. (1996) Molecular insights into renal interstitial fibrosis, *J. Am. Soc. Nephrol.*, **7**, 2495-2508, doi: 10.1681/ASN.V7122495.
 77. Sakairi, T., Hiromura, K., Yamashita, S., Takeuchi, S., Tomioka, M., Ideura, H., Maeshima, A., Kaneko, Y., Kuroiwa, T., Nangaku, M., Takeuchi, T., and Nojima, Y. (2007) Nestin expression in the kidney with an obstructed ureter, *Kidney Int.*, **72**, 307-318, doi: 10.1038/sj.ki.5002277.
 78. Hugo, C., Shankland, S. J., Pichler, R. H., Couser, W. G., and Johnson, R. J. (1998) Thrombospondin 1 precedes and predicts the development of tubulointerstitial fibrosis in glomerular disease in the rat, *Kidney Int.*, **53**, 302-311, doi: 10.1046/j.1523-1755.1998.00774.x.
 79. Wang, Z., Divanyan, A., Jourdeuil, F. L., Goldman, R. D., Ridge, K. M., Jourdeuil, D., and Lopez-Soler, R. I. (2018) Vimentin expression is required for the development of EMT-related renal fibrosis following unilateral ureteral obstruction in mice, *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, **315**, F769-F780, doi: 10.1152/ajprenal.00340.2017.
 80. Duffield, J. S. (2014) Cellular and molecular mechanisms in kidney fibrosis, *J. Clin. Invest.*, **124**, 2299-2306, doi: 10.1172/JCI72267.
 81. Lepreux, S., and Desmoulière, A. (2015) Human liver myofibroblasts during development and diseases with a focus on portal (myo)fibroblasts, *Front. Physiol.*, **6**, 173, doi: 10.3389/fphys.2015.00173.
 82. Hinz, B. (2016) Myofibroblasts, *Exp. Eye Res.*, **142**, 56-70, doi: 10.1016/j.exer.2015.07.009.
 83. Sun, K.-H., Chang, Y., Reed, N. I., and Sheppard, D. (2016) α -Smooth muscle actin is an inconsistent marker of fibroblasts responsible for force-dependent TGF β activation or collagen production across multiple models of organ fibrosis, *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, **310**, L824-L836, doi: 10.1152/ajplung.00350.2015.
 84. Bochaton-Piallat, M.-L., Gabbiani, G., and Hinz, B. (2016) The myofibroblast in wound healing and fibrosis: answered and unanswered questions, *F1000Res.*, **5**, doi: 10.12688/f1000research.8190.1.
 85. Timsit, M. O., Gadet, R., Ben Abdennebi, H., Codas, R., Petruzzio, P., and Badet, L. (2008) Renal ischemic preconditioning improves recovery of kidney function and decreases alpha-smooth muscle actin expression in a rat model, *J. Urology*, **180**, 388-391, doi: 10.1016/j.juro.2008.02.043.
 86. Singh, S. P., Tao, S., Fields, T. A., Webb, S., Harris, R. C., and Rao, R. (2015) Glycogen synthase kinase-3 inhibition attenuates fibroblast activation and develop-

- ment of fibrosis following renal ischemia-reperfusion in mice, *Dis. Models Mech.*, **8**, 931-940, doi: 10.1242/dmm.020511.
87. Zhang, A., Wang, H., Wang, B., Yuan, Y., Klein, J. D., and Wang, X. H. (2019) Exogenous miR-26a suppresses muscle wasting and renal fibrosis in obstructive kidney disease, *FASEB J.*, **33**, 13590-13601, doi: 10.1096/fj.201900884R.
88. Wong M. G., and Pollock C. A. (2014) Biomarkers in kidney fibrosis: are they useful? *Kidney Int. Suppl.*, **4**, 79-83, doi: 10.1038/kisup.2014.15
89. Wong, M. G., Perkovic, V., Woodward, M., Chalmers, J., Li, Q., Hillis, G. S., Yaghoobian Azari, D., Jun, M., Poulter, N., Hamet, P., Williams, B., Neal, B., Mancía, G., Cooper, M., and Pollock, C. A. (2013) Circulating bone morphogenetic protein-7 and transforming growth factor- β 1 are better predictors of renal end points in patients with type 2 diabetes mellitus, *Kidney Int.*, **83**, 278-284, doi: 10.1038/ki.2012.383.
90. Ito, Y., Aten, J., Bende, R. J., Oemar, B. S., Rabelink, T. J., Weening, J. J., and Goldschmeding, R. (1998) Expression of connective tissue growth factor in human renal fibrosis, *Kidney Int.*, **53**, 853-861, doi: 10.1111/j.1523-1755.1998.00820.x.
91. Phanish, M. K., Winn, S. K., and Dockrell, M. E. C. (2010) Connective tissue growth factor-(CTGF, CCN2) – a marker, mediator and therapeutic target for renal fibrosis, *Nephron Exp. Nephrol.*, **114**, e83-e92, doi: 10.1159/000262316.
92. Nguyen, T. Q., Tarnow, L., Jorsal, A., Oliver, N., Roestenberg, P., Ito, Y., Parving, H.-H., Rossing, P., van Nieuwenhoven, F. A., and Goldschmeding, R. (2008) Plasma connective tissue growth factor is an independent predictor of end-stage renal disease and mortality in type 1 diabetic nephropathy, *Diabetes Care*, **31**, 1177-1182, doi: 10.2337/dc07-2469.
93. Chen, J., Hu, W., Xiao, F., Lin, L., Chen, K., Wang, L., Wang, X., and He, Y. (2019) DCR2, a cellular senescent molecule, is a novel marker for assessing tubulointerstitial fibrosis in patients with immunoglobulin a nephropathy, *Kidney Blood Press. Res.*, **44**, 1063-1074, doi: 10.1159/000502233.
94. Ju, W., Nair, V., Smith, S., Zhu, L., Shedden, K., Song, P. X. K., Mariani, L. H., Eichinger, F. H., Berthier, C. C., Randolph, A., Lai, J. Y.-C., Zhou, Y., Hawkins, J. J., Bitzer, M., Sampson, M. G., Thier, M., Solier, C., Duran-Pacheco, G. C., Duchateau-Nguyen, G. (2015) Tissue transcriptome-driven identification of epidermal growth factor as a chronic kidney disease biomarker, *Sci. Translat. Med.*, **7**, 316ra193, doi: 10.1126/scitranslmed.aac7071.
95. Nowak, G., and Schnellmann, R. G. (1995) Integrative effects of EGF on metabolism and proliferation in renal proximal tubular cells, *Am. J. Physiol.*, **269** (5 Pt 1), C1317-C1325, doi: 10.1152/ajpcell.1995.269.5.C1317.
96. Isaka, Y. (2016) Epidermal growth factor as a prognostic biomarker in chronic kidney diseases, *Ann. Translat. Med.*, **4** (Suppl 1), S62, doi: 10.21037/atm.2016.10.64.
97. Kim, J. E., Han, D., Jeong, J. S., Moon, J. J., Moon, H. K., Lee, S., Kim, Y. C., Yoo, K. D., Lee, J. W., Kim, D. K., Kwon, Y. J., Kim, Y. S., and Yang, S. H. (2021) Multisample mass spectrometry-based approach for discovering injury markers in chronic kidney disease, *Mol. Cell. Proteomics*, **20**, 100037, doi: 10.1074/mcp.RA120.002159.
98. Tang, W. H. W., Shrestha, K., Shao, Z., Borowski, A. G., Troughton, R. W., Thomas, J. D., and Klein, A. L. (2011) Usefulness of plasma galectin-3 levels in systolic heart failure to predict renal insufficiency and survival, *Am. J. Cardiol.*, **108**, 385-390, doi: 10.1016/j.amjcard.2011.03.056.
99. Sotomayor, C. G., Te Velde-Keyzer, C. A., Diepstra, A., van Londen, M., Pol, R. A., Post, A., Gans, R. O. B., Nolte, I. M., Slart, R. H. J. A., de Borst, M. H., Berger, S. P., Rodrigo, R., Navis, G. J., de Boer, R. A., and Bakker, S. J. L. (2021) Galectin-3 and risk of late graft failure in kidney transplant recipients: a 10-year prospective cohort study, *Transplantation*, **105**, 1106-1115, doi: 10.1097/TP.0000000000003359.
100. O'Seaghdha, C. M., Hwang, S.-J., Ho, J. E., Vasan, R. S., Levy, D., and Fox, C. S. (2013) Elevated galectin-3 precedes the development of CKD, *J. Am. Soc. Nephrol.*, **24**, 1470-1477, doi: 10.1681/ASN.2012090909.
101. Ou, S.-M., Tsai, M.-T., Chen, H.-Y., Li, F.-A., Tseng, W.-C., Lee, K.-H., Chang, F.-P., Lin, Y.-P., Yang, R.-B., and Tarng, D.-C. (2021) Identification of galectin-3 as potential biomarkers for renal fibrosis by RNA-sequencing and clinicopathologic findings of kidney biopsy, *Front. Med.*, **8**, 748225, doi: 10.3389/fmed.2021.748225.
102. Ou, S.-M., Tsai, M.-T., Chen, H.-Y., Li, F.-A., Lee, K.-H., Tseng, W.-C., Chang, F.-P., Lin, Y.-P., Yang, R.-B., and Tarng, D.-C. (2022) Urinary galectin-3 as a novel biomarker for the prediction of renal fibrosis and kidney disease progression, *Biomedicines*, **10**, 585, doi: 10.3390/biomedicines10030585.
103. LeBleu, V. S., Teng, Y., O'Connell, J. T., Charytan, D., Müller, G. A., Müller, C. A., Sugimoto, H., and Kalluri, R. (2013) Identification of human epididymis protein-4 as a fibroblast-derived mediator of fibrosis, *Nat. Med.*, **19**, 227-231, doi: 10.1038/nm.2989.
104. Yuan, T., and Li, Y. (2017) Human epididymis protein 4 as a potential biomarker of chronic kidney disease in female patients with normal ovarian function, *Lab. Med.*, **48**, 238-243, doi: 10.1093/labmed/lmx036.
105. Amer, H., Lieske, J. C., Rule, A. D., Kremers, W. K., Larson, T. S., Franco Palacios, C. R., Stegall, M. D., and Cosio, F. G. (2013) Urine high and low molecular

- weight proteins one-year post-kidney transplant: relationship to histology and graft survival, *Am. J. Transplant.*, **13**, 676-684, doi: 10.1111/ajt.12044.
106. Nadkarni, G. N., Rao, V., Ismail-Beigi, F., Fonseca, V. A., Shah, S. V., Simonson, M. S., Cantley, L., Devarajan, P., Parikh, C. R., and Coca, S. G. (2016) Association of urinary biomarkers of inflammation, injury, and fibrosis with renal function decline: the ACCORD trial, *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, **11**, 1343-1352, doi: 10.2215/CJN.12051115.
 107. Park, M., Katz, R., Shlipak, M. G., Weiner, D., Tracy, R., Jotwani, V., Hughes-Austin, J., Gabbai, F., Hsu, C. Y., Pfeffer, M., Bansal, N., Bostom, A., Gutierrez, O., Sarnak, M., Levey, A., and Ix, J. H. (2017) Urinary markers of fibrosis and risk of cardiovascular events and death in kidney transplant recipients: the FAVORIT trial, *Am. J. Transplant.*, **17**, 2640-2649, doi: 10.1111/ajt.14284.
 108. Glasscock, R. J. (2016) Urinary chemoattractant protein 1: a new biomarker of renal fibrosis, *Am. J. Nephrol.*, **43**, 451-453, doi: 10.1159/000446864.
 109. Ihara, K., Skupien, J., Kobayashi, H., Md Dom, Z. I., Wilson, J. M., O'Neil, K., Badger, H. S., Bowsman, L. M., Satake, E., Breyer, M. D., Duffin, K. L., and Krolewski, A. S. (2020) Profibrotic circulating proteins and risk of early progressive renal decline in patients with type 2 diabetes with and without albuminuria, *Diabetes Care*, **43**, 2760-2767, doi: 10.2337/dc20-0630.
 110. Zhou, D., Tian, Y., Sun, L., Zhou, L., Xiao, L., Tan, R. J., Tian, J., Fu, H., Hou, F. F., and Liu, Y. (2017) Matrix metalloproteinase-7 is a urinary biomarker and pathogenic mediator of kidney fibrosis, *J. Am. Soc. Nephrol.*, **28**, 598-611, doi: 10.1681/ASN.2016030354.
 111. Pallet, N., Chauvet, S., Chassé, J.-F., Vincent, M., Avillach, P., Levi, C., Meas-Yedid, V., Olivo-Marin, J.-C., Nga-Matsogo, D., Beaune, P., Thervet, E., and Karras, A. (2014) Urinary retinol binding protein is a marker of the extent of interstitial kidney fibrosis, *PLoS One*, **9**, e84708, doi: 10.1371/journal.pone.0084708.
 112. Honkanen, E., Teppo, A. M., Törnroth, T., Groop, P. H., and Grönholm-Riska, C. (1997) Urinary transforming growth factor-beta 1 in membranous glomerulonephritis, *Nephrol. Dial. Transplant.*, **12**, 2562-2568, doi: 10.1093/ndt/12.12.2562.
 113. Susianti, H., Handono, K., Gunawan, A., Mintaroem, K., Purnomo, B. B., and Kalim, H. (2015) Transforming growth factor β 1 is better than α smooth muscle actin for the prediction of renal fibrosis in patients with nephritic lupus, *Biomarkers Genomic Med.*, **7**, 25-30, doi: 10.1016/j.bgm.2014.08.010.
 114. Murakami, K., Takemura, T., Hino, S., and Yoshioka, K. (1997) Urinary transforming growth factor-beta in patients with glomerular diseases, *Pediatric Nephrol.*, **11**, 334-336, doi: 10.1007/s004670050289.
 115. Harris, S., Coupes, B. M., Roberts, S. A., Roberts, I. S. D., Short, C. D., and Brenchley, P. E. C. (2007) TGF-beta1 in chronic allograft nephropathy following renal transplantation, *J. Nephrol.*, **20**, 177-185.
 116. Chan, J., Svensson, M., Tannæs, T. M., Waldum-Grevbo, B., Jenssen, T., and Eide, I. A. (2022) Associations of serum uromodulin and urinary epidermal growth factor with measured glomerular filtration rate and interstitial fibrosis in kidney transplantation, *Am. J. Nephrol.*, **53**, 108-117, doi: 10.1159/000521757.
 117. Hussain, S., Habib, A., Hussain, M. S., and Najmi, A. K. (2020) Potential biomarkers for early detection of diabetic kidney disease, *Diabetes Res. Clin. Pract.*, **161**, 108082, doi: 10.1016/j.diabres.2020.108082.
 118. Lin, Z., Gong, Q., Zhou, Z., Zhang, W., Liao, S., Liu, Y., Yan, X., Pan, X., Lin, S., and Li, X. (2011) Increased plasma CXCL16 levels in patients with chronic kidney diseases, *Eur. J. Clin. Invest.*, **41**, 836-845, doi: 10.1111/j.1365-2362.2011.02473.x.
 119. Unal, H. U., Kurt, Y. G., Gok, M., Cetinkaya, H., Karaman, M., Eyileten, T., Vural, A., Oguz, Y., and Yilmaz, M. I. (2014) The importance of serum CXCL-16 levels in patients with grade III-V chronic kidney disease, *Turkish Nephrol. Dial. Transplant.*, **23**, 234-239, doi: 10.5262/tndt.2014.1003.10.
 120. Ruge, T., Carlsson, A. C., Larsson, T. E., Carrero, J.-J., Larsson, A., Lind, L., and Ärnlöv, J. (2014) Endostatin level is associated with kidney injury in the elderly: findings from two community-based cohorts, *Am. J. Nephrol.*, **40**, 417-424, doi: 10.1159/000369076.
 121. Chen, J., Hamm, L. L., Kleinpeter, M. A., Huserl, F., Khan, I. E., Chen, C.-S., Liu, Y., Mills, K. T., He, C., Rifai, N., Simon, E. E., and He, J. (2012) Elevated plasma levels of endostatin are associated with chronic kidney disease, *Am. J. Nephrology*, **35**, 335-340, doi: 10.1159/000336109.
 122. Chu, C., Hasan, A. A., Gaballa, M. M. S., Zeng, S., Xiong, Y., Elitok, S., Krämer, B. K., and Hoher, B. (2020) Endostatin is an independent risk factor of graft loss after kidney transplant, *Am. J. Nephrology*, **51**, 373-380, doi: 10.1159/000507824.
 123. Carlsson, A. C., Östgren, C. J., Länne, T., Larsson, A., Nystrom, F. H., and Ärnlöv, J. (2016) The association between endostatin and kidney disease and mortality in patients with type 2 diabetes, *Diab. Metab.*, **42**, 351-357, doi: 10.1016/j.diabet.2016.03.006.
 124. Gregg, L. P., Tio, M. C., Li, X., Adams-Huet, B., de Lemos, J. A., and Hedayati, S. S. (2018) Association of monocyte chemoattractant protein-1 with death and atherosclerotic events in chronic kidney disease, *Am. J. Nephrol.*, **47**, 395-405, doi: 10.1159/000488806.
 125. Domingos, M. A. M., Moreira, S. R., Gomez, L., Goulart, A., Lotufo, P. A., Benseñor, I., and Titan, S. (2016) Urinary retinol-binding protein: relationship to renal function and cardiovascular risk factors in chronic kidney disease, *PLoS One*, **11**, e0162782, doi: 10.1371/journal.pone.0162782.
 126. Gerritsen, K. G., Abrahams, A. C., Peters, H. P., Nguyen, T. Q., Koeners, M. P., den Hoedt, C. H.,

- Dendooven, A., van den Dorpel, M. A., Blankestijn, P. J., Wetzels, J. F., Joles, J. A., Goldschmeding, R., and Kok, R. J. (2012) Effect of GFR on plasma N-terminal connective tissue growth factor (CTGF) concentrations, *Am. J. Kidney Dis.*, **59**, 619-627, doi: 10.1053/j.ajkd.2011.12.019.
127. Wan, J., Wang, Y., Cai, G., Liang, J., Yue, C., Wang, F., Song, J., Wang, J., Liu, M., Luo, J., and Li, L. (2016) Elevated serum concentrations of HE4 as a novel biomarker of disease severity and renal fibrosis in kidney disease, *Oncotarget*, **7**, 67748-67759, doi: 10.18632/oncotarget.11682.
128. Shen, X., Cheng, J., Yu, G., Li, X., Li, H., and Chen, J. (2021) Urine β 2-microglobulin and retinol-binding protein and renal disease progression in IgA nephropathy, *Front. Med.*, **8**, 792782, doi: 10.3389/fmed.2021.792782.
129. Tachaudomdach, C., Kantachuvesiri, S., Changsirikulchai, S., Wimolluck, S., Pinpradap, K., and Kitiyakara, C. (2012) Connective tissue growth factor gene expression and decline in renal function in lupus nephritis, *Exp. Ther. Med.*, **3**, 713-718, doi: 10.3892/etm.2012.473.
130. Steubl, D., Buzkova, P., Garimella, P. S., Ix, J. H., Devarajan, P., Bennett, M. R., Chaves, P. H. M., Shlipak, M. G., Bansal, N., and Sarnak, M. J. (2019) Association of serum uromodulin with ESKD and kidney function decline in the elderly: the cardiovascular health study, *Am. J. Kidney Dis.*, **74**, 501-509, doi: 10.1053/j.ajkd.2019.02.024.
131. Badid, C., Desmouliere, A., Babici, D., Hadj-Aissa, A., McGregor, B., Lefrancois, N., Touraine, J. L., and Laville, M. (2002) Interstitial expression of alpha-SMA: an early marker of chronic renal allograft dysfunction, *Nephrol. Dial. Transplant.*, **17**, 1993-1998, doi: 10.1093/ndt/17.11.1993.
132. Kashtan, C., Schachter, A., Klickstein, L., Liu, X., Jennings, L., and Finkel, N. (2022) Urinary monocyte chemoattractant protein-1 in patients with Alport syndrome, *Kidney Int. Rep.*, **7**, 1112-1114, doi: 10.1016/j.kir.2022.01.1052.
133. Yang, X., Ou, J., Zhang, H., Xu, X., Zhu, L., Li, Q., Li, J., Xie, D., Sun, J., Zha, Y., Li, Y., Tian, J., Liu, Y., and Hou, F. F. (2020) Urinary matrix metalloproteinase 7 and prediction of IgA nephropathy progression, *Am. J. Kidney Dis.*, **75**, 384-393, doi: 10.1053/j.ajkd.2019.07.018.
134. Kato, M., and Natarajan, R. (2019) Epigenetics and epigenomics in diabetic kidney disease and metabolic memory, *Nat. Rev. Nephrol.*, **15**, 327-345, doi: 10.1038/s41581-019-0135-6.
135. Ding, H., Zhang, L., Yang, Q., Zhang, X., and Li, X. (2021) Epigenetics in kidney diseases, *Adv. Clin. Chem.*, **104**, 233-297, doi: 10.1016/bs.acc.2020.09.005.
136. Tampe, B., and Zeisberg, M. (2014) Contribution of genetics and epigenetics to progression of kidney fibrosis, *Nephrol. Dial. Transplant.*, **29**, iv72-iv79, doi: 10.1093/ndt/gft025.
137. Zhao, H., Pan, S., Duan, J., Liu, F., Li, G., Liu, D., and Liu, Z. (2021) Integrative analysis of mA regulator-mediated RNA methylation modification patterns and immune characteristics in lupus nephritis, *Front. Cell Dev. Biol.*, **9**, 724837, doi: 10.3389/fcell.2021.724837.
138. Chou, Y.-H., Pan, S.-Y., Shao, Y.-H., Shih, H.-M., Wei, S.-Y., Lai, C.-F., Chiang, W.-C., Schrimpf, C., Yang, K.-C., Lai, L.-C., Chen, Y.-M., Chu, T.-S., and Lin, S.-L. (2020) Methylation in pericytes after acute injury promotes chronic kidney disease, *J. Clin. Invest.*, **130**, 4845-4857, doi: 10.1172/JCI135773.
139. Jiang, M., Bai, M., Lei, J., Xie, Y., Xu, S., Jia, Z., and Zhang, A. (2020) Mitochondrial dysfunction and the AKI-to-CKD transition, *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, **319**, F1105-F1116, doi: 10.1152/ajprenal.00285.2020.
140. Tanemoto, F., Nangaku, M., and Mimura, I. (2022) Epigenetic memory contributing to the pathogenesis of AKI-to-CKD transition, *Front. Mol. Biosci.*, **9**, 1003227, doi: 10.3389/fmolb.2022.1003227.
141. Nangaku, M., Hirakawa, Y., Mimura, I., Inagi, R., and Tanaka, T. (2017) Epigenetic changes in the acute kidney injury-to-chronic kidney disease transition, *Nephron*, **137**, 256-259, doi: 10.1159/000476078.
142. Fan, Y., Chen, H., Huang, Z., Zheng, H., and Zhou, J. (2020) Emerging role of miRNAs in renal fibrosis, *RNA Biol.*, **17**, 1-12, doi: 10.1080/15476286.2019.1667215.
143. Glowacki, F., Savary, G., Gnemmi, V., Buob, D., Van der Hauwaert, C., Lo-Guidice, J.-M., Bouy  , S., Hazzan, M., Pottier, N., Perrais, M., Aubert, S., and Cauffiez, C. (2013) Increased circulating miR-21 levels are associated with kidney fibrosis, *PLoS One*, **8**, e58014, doi: 10.1371/journal.pone.0058014.
144. Gniewkiewicz, M. S., Paszkowska, I., Gozdowska, J., Czerwinska, K., Sadowska-Jakubowicz, A., Deborska-Materkowska, D., Perkowska-Ptasinska, A., Kosieradzki, M., and Durlak, M. (2020) Urinary MicroRNA-21-5p as potential biomarker of interstitial fibrosis and tubular atrophy (IFTA) in kidney transplant recipients, *Diagnostics*, **10**, 113, doi: 10.3390/diagnostics10020113.
145. Chen, C., Lu, C., Qian, Y., Li, H., Tan, Y., Cai, L., and Weng, H. (2017) Urinary miR-21 as a potential biomarker of hypertensive kidney injury and fibrosis, *Sci. Rep.*, **7**, 17737, doi: 10.1038/s41598-017-18175-3.
146. Szeto, C.-C., Ching-Ha, K. B., Ka-Bik, L., Mac-Moune, L. F., Cheung-Lung, C. P., Gang, W., Kai-Ming, C., and Kam-Tao, L. P. (2012) MicroRNA expression in the urinary sediment of patients with chronic kidney diseases, *Disease Markers*, **33**, 137-144, doi: 10.1155/2012/842764.

147. Pezzolesi, M. G., Satake, E., McDonnell, K. P., Major, M., Smiles, A. M., and Krolewski, A. S. (2015) Circulating TGF- β 1-regulated miRNAs and the risk of rapid progression to ESRD in type 1 diabetes, *Diabetes*, **64**, 3285-3293, doi: 10.2337/db15-0116.
148. Lopez-Anton, M., Lambie, M., Lopez-Cabrera, M., Schmitt, C. P., Ruiz-Carpio, V., Bartosova, M., Schaefer, B., Davies, S., Stone, T., Jenkins, R., Taylor, P. R., Topley, N., Bowen, T., and Fraser, D. (2017) miR-21 promotes fibrogenesis in peritoneal dialysis, *Am. J. Pathol.*, **187**, 1537-1550, doi: 10.1016/j.ajpath.2017.03.007.
149. Chau, B. N., Xin, C., Hartner, J., Ren, S., Castano, A. P., Linn, G., Li, J., Tran, P. T., Kaimal, V., Huang, X., Chang, A. N., Li, S., Kalra, A., Grafals, M., Portilla, D., MacKenna, D. A., Orkin, S. H., and Duffield, J. S. (2012) MicroRNA-21 promotes fibrosis of the kidney by silencing metabolic pathways, *Sci. Translat. Med.*, **4**, 121ra18, doi: 10.1126/scitranslmed.3003205.
150. Lai, J. Y., Luo, J., O'Connor, C., Jing, X., Nair, V., Ju, W., Randolph, A., Ben-Dov, I. Z., Matar, R. N., Briskin, D., Zavadil, J., Nelson, R. G., Tuschl, T., Brosius, F. C., Kretzler, M., and Bitzer, M. (2015) MicroRNA-21 in glomerular injury, *J. Am. Soc. Nephrol.*, **26**, 805-816, doi: 10.1681/ASN.2013121274.
151. Shang, F., Wang, S.-C., Hsu, C.-Y., Miao, Y., Martin, M., Yin, Y., Wu, C.-C., Wang, Y.-T., Wu, G., Chien, S., Huang, H.-D., Tarng, D.-C., Shiu, Y.-T., Cheung, A. K., Huang, P.-H., Chen, Z., and Shyy, J. Y.-J. (2017) MicroRNA-92a mediates endothelial dysfunction in CKD, *J. Am. Soc. Nephrol.*, **28**, 3251-3261, doi: 10.1681/ASN.2016111215.
152. Henique, C., Bollée, G., Loyer, X., Grahmmer, F., Dhaun, N., Camus, M., Vernerey, J., Guyonnet, L., Gaillard, F., Lazareth, H., Meyer, C., Bensaada, I., Legrès, L., Satoh, T., Akira, S., Bruneval, P., Dimmeler, S., Tedgui, A., Karras, A., et al. (2017) Genetic and pharmacological inhibition of microRNA-92a maintains podocyte cell cycle quiescence and limits crescentic glomerulonephritis, *Nat. Commun.*, **8**, 1829, doi: 10.1038/s41467-017-01885-7.
153. Ulbing, M., Kirsch, A. H., Leber, B., Lemesch, S., Münzker, J., Schweighofer, N., Hofer, D., Trummer, O., Rosenkranz, A. R., Müller, H., Eller, K., Stadlbauer, V., and Obermayer-Pietsch, B. (2017) MicroRNAs 223-3p and 93-5p in patients with chronic kidney disease before and after renal transplantation, *Bone*, **95**, 115-123, doi: 10.1016/j.bone.2016.11.016.
154. Han, Q., Zhang, Y., Jiao, T., Li, Q., Ding, X., Zhang, D., Cai, G., and Zhu, H. (2021) Urinary sediment microRNAs can be used as potential noninvasive biomarkers for diagnosis, reflecting the severity and prognosis of diabetic nephropathy, *Nutrit. Diabetes*, **11**, 24, doi: 10.1038/s41387-021-00166-z.
155. Rivoli, L., Vliegthart, A. D. B., de Potter, C. M. J., van Bragt, J. J. M. H., Tzoumas, N., Gallacher, P., Farrah, T. E., Dhaun, N., and Dear, J. W. (2017) The effect of renal dysfunction and haemodialysis on circulating liver specific miR-122, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **83**, 584-592, doi: 10.1111/bcp.13136.
156. Chen, N. X., Kiattisunthorn, K., O'Neill, K. D., Chen, X., Moorthi, R. N., Gattone, V. H., 2nd, Allen, M. R., and Moe, S. M. (2013) Decreased microRNA is involved in the vascular remodeling abnormalities in chronic kidney disease (CKD), *PLoS One*, **8**, e64558, doi: 10.1371/journal.pone.0064558.
157. Wang, H., Peng, W., Shen, X., Huang, Y., Ouyang, X., and Dai, Y. (2012) Circulating levels of inflammation-associated miR-155 and endothelial-enriched miR-126 in patients with end-stage renal disease, *Brazil. J. Med. Biol. Res.*, **45**, 1308-1314, doi: 10.1590/S0100-879X2012007500165.
158. Abdelsalam, L., Ibrahim, A. A., Shalaby, A., Osman, N., Hashad, A., Badawy, D., Elghobary, H., and Amer, E. (2019) Expression of miRNAs-122, -192 and -499 in end stage renal disease associated with acute myocardial infarction, *Arch. Med. Sci.*, **15**, 1247-1253, doi: 10.5114/aoms.2019.87095.
159. Jiang, Z.-H., Tang, Y.-Z., Song, H.-N., Yang, M., Li, B., and Ni, C.-L. (2020) miRNA-342 suppresses renal interstitial fibrosis in diabetic nephropathy by targeting SOX6, *Int. J. Mol. Med.*, **45**, 45-52, doi: 10.3892/ijmm.2019.4388.
160. Fawzy, M. S., Abu AlSel, B. T., Al Ageeli, E., Al-Qahtani, S. A., Abdel-Daim, M. M., and Toraih, E. A. (2020) Long non-coding RNA MALAT1 and microRNA-499a expression profiles in diabetic ESRD patients undergoing dialysis: a preliminary cross-sectional analysis, *Arch. Physiol. Biochem.*, **126**, 172-182, doi: 10.1080/13813455.2018.1499119.
161. Onishi, A., Sugiyama, H., Kitagawa, M., Yamanari, T., Tanaka, K., Ogawa-Akiyama, A., Kano, Y., Mise, K., Tanabe, K., Morinaga, H., Kinomura, M., Uchida, H. A., and Wada, J. (2019) Urine 5MedC, a marker of DNA methylation, in the progression of chronic kidney disease, *Dis. Markers*, **2019**, 5432453, doi: 10.1155/2019/5432453.
162. Geisel, J., Schorr, H., Heine, G. H., Bodis, M., Hübner, U., Knapp, J.-P., and Herrmann, W. (2007) Decreased p66Shc promoter methylation in patients with end-stage renal disease, *Clin. Chem. Lab. Med.*, **45**, 1764-1770, doi: 10.1515/CCLM.2007.357.
163. Wing, M. R., Devaney, J. M., Joffe, M. M., Xie, D., Feldman, H. I., Dominic, E. A., Guzman, N. J., Ramezani, A., Susztak, K., Herman, J. G., Cope, L., Harmon, B., Kwabi-Addo, B., Gordish-Dressman, H., Go, A. S., He, J., Lash, J. P., Kusek, J. W., Raj, D. S., and Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study (2014) DNA methylation profile associated with rapid decline in kidney function: findings from the

- CRIC study, *Nephrol. Dial. Transplant.*, **29**, 864-872, doi: 10.1093/ndt/gft537.
164. Chu, A. Y., Tin, A., Schlosser, P., Ko, Y.-A., Qiu, C., Yao, C., Joehanes, R., Grams, M. E., Liang, L., Gluck, C. A., Liu, C., Coresh, J., Hwang, S.-J., Levy, D., Boerwinkle, E., Pankow, J. S., Yang, Q., Fornage, M., Fox, C. S., et al. (2017) Epigenome-wide association studies identify DNA methylation associated with kidney function, *Nat. Commun.*, **8**, 1286, doi: 10.1038/s41467-017-01297-7.
165. Sapienza, C., Lee, J., Powell, J., Erinle, O., Yafai, F., Reichert, J., Siraj, E. S., and Madaio, M. (2011) DNA methylation profiling identifies epigenetic differences between diabetes patients with ESRD and diabetes patients without nephropathy, *Epigenetics*, **6**, 20-28, doi: 10.4161/epi.6.1.13362.
166. Qiu, C., Hanson, R. L., Fufaa, G., Kobes, S., Gluck, C., Huang, J., Chen, Y., Raj, D., Nelson, R. G., Knowler, W. C., and Susztak, K. (2018) Cytosine methylation predicts renal function decline in American Indians, *Kidney Int.*, **93**, 1417-1431, doi: 10.1016/j.kint.2018.01.036.
167. Ghattas, M., El-Shaarawy, F., Mesbah, N., and Abo-Elmatty, D. (2014) DNA methylation status of the methylenetetrahydrofolate reductase gene promoter in peripheral blood of end-stage renal disease patients, *Mol. Biol. Rep.*, **41**, 683-688, doi: 10.1007/s11033-013-2906-7.
168. Li, N., Chen, Y.-F., and Zou, A.-P. (2002) Implications of hyperhomocysteinemia in glomerular sclerosis in hypertension, *Hypertension*, **39** (2 Pt 2), 443-448, doi: 10.1161/hy02t2.102992.
169. Yusipov, I., Kondakova, E., Kalyakulina, A., Krivonosov, M., Lobanova, N., Bacalini, M. G., Franceschi, C., Vedunova, M., and Ivanchenko, M. (2022) Accelerated epigenetic aging and inflammatory/immunological profile (ipAGE) in patients with chronic kidney disease, *GeroScience*, **44**, 817-834, doi: 10.1007/s11357-022-00540-4.
170. Matías-García, P. R., Ward-Caviness, C. K., Raffield, L. M., Gao, X., Zhang, Y., Wilson, R., Gao, X., Nano, J., Bostom, A., Colicino, E., Correa, A., Coull, B., Eaton, C., Hou, L., Just, A. C., Kunze, S., Lange, L., Lange, E., Lin, X., et al. (2021) DNAm-based signatures of accelerated aging and mortality in blood are associated with low renal function, *Clin. Epigenet.*, **13**, 121, doi: 10.1186/s13148-021-01082-w.
171. Niemczyk, S., Niemczyk, L., and Romejko-Ciepielewska, K. (2012) Basic endocrinological disorders in chronic renal failure, *Endokrynol. Polska*, **63**, 250-257.
172. Panizo, S., Martínez-Arias, L., Alonso-Montes, C., Cannata, P., Martín-Carro, B., Fernández-Martín, J. L., Naves-Díaz, M., Carrillo-López, N., and Cannata-Andía, J. B. (2021) Fibrosis in chronic kidney disease: pathogenesis and consequences, *Int. J. Mol. Sci.*, **22**, 408, doi: 10.3390/ijms22010408.
173. Liu, Y. (2006) Renal fibrosis: new insights into the pathogenesis and therapeutics, *Kidney Int.*, **69**, 213-217, doi: 10.1038/sj.ki.5000054.
174. Cho, M. H. (2010) Renal fibrosis, *Korean J. Pediatrics*, **53**, 735-740, doi: 10.3345/kjp.2010.53.7.735.
175. Banaei, S., and Rezagholizadeh, L. (2019) The role of hormones in renal disease and ischemia-reperfusion injury, *Iranian J. Basic Med. Sci.*, **22**, 469.
176. AlQudah, M., Hale, T. M., and Czubryt, M. P. (2020) Targeting the renin-angiotensin-aldosterone system in fibrosis, *Matrix Biol.*, **91-92**, 92-108, doi: 10.1016/j.matbio.2020.04.005.
177. Carey, R. M., Wang, Z. Q., and Siragy, H. M. (2000) Role of the angiotensin type 2 receptor in the regulation of blood pressure and renal function. *Hypertension*, **35** (1 Pt 2), 155-163, doi: 10.1161/01.HYP.35.1.155.
178. Mezzano, S. A., Ruiz-Ortega, M., and Egido, J. (2001) Angiotensin II and renal fibrosis, *Hypertension*, **38** (3 Pt 2), 635-638, doi: 10.1161/hy09t1.094234.
179. Balakumar, P., Sambathkumar, R., Mahadevan, N., Muhsinah, A. B., Alsayari, A., Venkateswaramurthy, N., and Jagadeesh, G. (2019) A potential role of the renin-angiotensin-aldosterone system in epithelial-to-mesenchymal transition-induced renal abnormalities: Mechanisms and therapeutic implications, *Pharmacol. Res.*, **146**, 104314, doi: 10.1016/j.phrs.2019.104314.
180. Ohashi, N., Isobe, S., Ishigaki, S., Suzuki, T., Ono, M., Fujikura, T., Tsuji, T., Kato, A., Ozono, S., and Yasuda, H. (2017) Intrarenal renin-angiotensin system activity is augmented after initiation of dialysis, *Hypertens. Res.*, **40**, 364-370, doi: 10.1038/hr.2016.143.
181. Ohashi, N., Isobe, S., Matsuyama, T., Ishigaki, S., Suzuki, T., Tsuji, T., Otsuka, A., Kato, A., Miyake, H., and Yasuda, H. (2019) The intrarenal renin-angiotensin system is activated immediately after kidney donation in kidney transplant donors, *Internal Med.*, **58**, 643-648, doi: 10.2169/internalmedicine.1756-18.
182. Reams, G., Villarreal, D., Wu, Z., and Bauer, J. H. (1994) Urinary angiotensin II: a marker of renal tissue activity? *Nephron*, **67**, 450-458, doi: 10.1159/000188215.
183. Yamamoto, T., Nakagawa, T., Suzuki, H., Ohashi, N., Fukasawa, H., Fujigaki, Y., Kato, A., Nakamura, Y., Suzuki, F., and Hishida, A. (2007) Urinary angiotensinogen as a marker of intrarenal angiotensin II activity associated with deterioration of renal function in patients with chronic kidney disease, *J. Am. Soc. Nephrol.*, **18**, 1558-1565, doi: 10.1681/ASN.2006060554.
184. Park, H. C., Kim, J., Cho, A., Kim, D. H., Lee, Y. K., Ryu, H., Kim, H., Oh, K. H., Oh, Y. K., Hwang, Y. H., Lee, K. B., Kim, S. W., Kim, Y. H., Lee, J., Ahn, C., and KNOW-CKD Investigators Group (2020) Urinary angiotensinogen in addition to imaging classification in the prediction of renal outcome in autosomal

- dominant polycystic kidney disease, *J. Korean Med. Sci.*, **35**, e165, doi: 10.3346/jkms.2020.35.e165.
185. Suh, S. H., Oh, T. R., Choi, H. S., Yang, E. M., Kim, C. S., Bae, E. H., Ma, S. K., Oh, K.-H., Jung, J. Y., Hyun, Y. Y., and Kim, S. W. (2022) Urinary angiotensinogen and progression of chronic kidney disease: results from KNOW-CKD study, *Biomolecules*, **12**, 1280, doi: 10.3390/biom12091280.
 186. Lee, M. J., Kim, S. S., Kim, I. J., Song, S. H., Kim, E. H., Seo, J. Y., Kim, J. H., Kim, S., Jeon, Y. K., Kim, B. H., and Kim, Y. K. (2017) Changes in urinary angiotensinogen associated with deterioration of kidney function in patients with type 2 diabetes mellitus, *J. Korean Med. Sci.*, **32**, 782-788, doi: 10.3346/jkms.2017.32.5.782.
 187. Choi, M. R., and Fernández, B. E. (2021) Protective renal effects of atrial natriuretic peptide: where are we now? *Front. Physiol.*, **12**, 680213, doi: 10.3389/fphys.2021.680213.
 188. Khalifeh, N., Haider, D., and Hörl, W. H. (2009) Natriuretic peptides in chronic kidney disease and during renal replacement therapy: an update, *J. Invest. Med.*, **57**, 33-39, doi: 10.2310/JIM.0b013e318194f44b.
 189. Wang, A. Y.-M., and Lai, K.-N. (2008) Use of cardiac biomarkers in end-stage renal disease, *J. Am. Soc. Nephrol.*, **19**, 1643-1652, doi: 10.1681/ASN.2008010012.
 190. Spanaus, K.-S., Kronenberg, F., Ritz, E., Schlapbach, R., Fliser, D., Hersberger, M., Kollerits, B., König, P., von Eckardstein, A., and Mild-to-Moderate Kidney Disease Study Group (2007) B-type natriuretic peptide concentrations predict the progression of nondiabetic chronic kidney disease: the mild-to-moderate kidney disease study, *Clin. Chem.*, **53**, 1264-1272, doi: 10.1373/clinchem.2006.083170.
 191. Dieplinger, B., Mueller, T., Kollerits, B., Struck, J., Ritz, E., von Eckardstein, A., Haltmayer, M., Kronenberg, F., and MMKD Study Group (2009) Pro-A-type natriuretic peptide and pro-adrenomedullin predict progression of chronic kidney disease: the MMKD study, *Kidney Int.*, **75**, 408-414, doi: 10.1038/ki.2008.560.
 192. Yandle, T. G., Espiner, E. A., Gary Nicholls, M., and Duff, H. (1986) Radioimmunoassay and characterization of atrial natriuretic peptide in human plasma, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **63**, 72-79, doi: 10.1210/jcem-63-1-72.
 193. Safley, D. M., Awad, A., Sullivan, R. A., Sandberg, K. R., Mourad, I., Boulware, M., Merhi, W., and McCullough, P. A. (2005) Changes in B-type natriuretic peptide levels in hemodialysis and the effect of depressed left ventricular function, *Adv. Chronic Kidney Dis.*, **12**, 117-124, doi: 10.1053/j.ackd.2004.11.002.
 194. Wahl, H. G., Graf, S., Renz, H., and Fassbinder, W. (2004) Elimination of the cardiac natriuretic peptides B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal proBNP by hemodialysis, *Clin. Chem.*, **50**, 1071-1074, doi: 10.1373/clinchem.2003.030692.
 195. Cataliotti, A., Giordano, M., De Pascale, E., Giordano, G., Castellino, P., Jougasaki, M., Costello, L. C., Boerrigter, G., Tsuruda, T., Belluaro, P., Lee, S.-C., Huntley, B., Sandberg, S., Malatino, L. S., and Burnett, J. C., Jr. (2002) CNP production in the kidney and effects of protein intake restriction in nephrotic syndrome, *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, **283**, F464-F472, doi: 10.1152/ajprenal.00372.2001.
 196. Hu, P., Zhang, X. C., Kong, H. B., Xia, X., Hu, B., and Qin, Y. H. (2015) Exogenous C-type natriuretic peptide infusion ameliorates unilateral ureteral obstruction-induced tubulointerstitial fibrosis in rats, *Lab. Invest.*, **95**, 263-272, doi: 10.1038/labinvest.2014.149.
 197. Zakeri, R., Burnett, J. C., Jr, and Sangaralingham, S. J. (2015) Urinary C-type natriuretic peptide: an emerging biomarker for heart failure and renal remodeling, *Clin. Chim. Acta*, **443**, 108-113, doi: 10.1016/j.cca.2014.12.009.
 198. Kenny, A. J., Bourne, A., and Ingram, J. (1993) Hydrolysis of human and pig brain natriuretic peptides, urodilatin, C-type natriuretic peptide and some C-receptor ligands by endopeptidase-24.11, *Biochem. J.*, **291** (Pt 1), 83-88, doi: 10.1042/bj2910083.
 199. Hu, P., Wang, J., Hu, B., Lu, L., Xuan, Q., and Qin, Y. H. (2012) Increased urinary C-type natriuretic peptide excretion may be an early marker of renal tubulointerstitial fibrosis, *Peptides*, **37**, 98-105, doi: 10.1016/j.peptides.2012.06.009.
 200. Carrithers, S. L., Hill, M. J., Johnson, B. R., O'Hara, S. M., Jackson, B. A., Ott, C. E., Lorenz, J., Mann, E. A., Giannella, R. A., Forte, L. R., and Greenberg, R. N. (1999) Renal effects of uroguanylin and guanylin *in vivo*, *Brazil. J. Med. Biol. Res.*, **32**, 1337-1344, doi: 10.1590/S0100-879X1999001100003.
 201. Sindić, A., and Schlatter, E. (2005) Mechanisms of actions of guanylin peptides in the kidney, *Pflügers Arch.*, **450**, 283-291, doi: 10.1007/s00424-005-1464-9.
 202. Sindić, A., and Schlatter, E. (2007) Renal electrolyte effects of guanylin and uroguanylin, *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, **16**, 10-15, doi: 10.1097/MNH.0b013e328011cb4a.
 203. Nakazato, M., Yamaguchi, H., Shiomi, K., Date, Y., Fujimoto, S., Kangawa, K., Matsuo, H., and Matsukura, S. (1994) Identification of 10-kDa proguanylin as a major guanylin molecule in human intestine and plasma and its increase in renal insufficiency, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **205**, 1966-1975, doi: 10.1006/bbrc.1994.2901.
 204. Kinoshita, H., Fujimoto, S., Fukae, H., Yokota, N., Hisanaga, S., Nakazato, M., and Eto, T. (1999) Plasma and urine levels of uroguanylin, a new natriuretic peptide, in nephrotic syndrome, *Nephron*, **81**, 160-164, doi: 10.1159/000045272.

205. Nakazato, M., Yamaguchi, H., Kinoshita, H., Kangawa, K., Matsuo, H., Chino, N., and Matsukura, S. (1996) Identification of biologically active and inactive human uroguanylins in plasma and urine and their increases in renal insufficiency, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **220**, 586-593, doi: 10.1006/bbrc.1996.0447.
206. Fukae, H., Kinoshita, H., Fujimoto, S., Nakazato, M., and Eto, T. (2000) Plasma concentration of uroguanylin in patients on maintenance dialysis therapy, *Nephron*, **84**, 206-210, doi: 10.1159/000045578.
207. Kinoshita, H., Fujimoto, S., Nakazato, M., Yokota, N., Date, Y., Yamaguchi, H., Hisanaga, S., and Eto, T. (1997) Urine and plasma levels of uroguanylin and its molecular forms in renal diseases, *Kidney Int.*, **52**, 1028-1034, doi: 10.1038/ki.1997.424.
208. Sasaki, R., Masuda, S., and Nagao, M. (2000) Erythropoietin: multiple physiological functions and regulation of biosynthesis, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **64**, 1775-1793, doi: 10.1271/bbb.64.1775.
209. Hayat, A. (2009) Erythropoietin friend or foe in chronic kidney disease anemia: an analysis of randomized controlled trials, observational studies and meta-analyses, *Br. J. Med. Practit.*, **2**, 12-20.
210. Sacks, D., Baxter, B., Campbell, B. C. V., Carpenter, J. S., Cognard, C., Dippel, D., Eesa, M., Fischer, U., Hausegger, K., Hirsch, J. A., Shazam Hussain, M., Jansen, O., Jayaraman, M. V., Khalessi, A. A., Kluck, B. W., Lavine, S., Meyers, P. M., Ramee, S., Rüfenacht, D. A., et al. (2018) Multisociety consensus quality improvement revised consensus statement for endovascular therapy of acute ischemic stroke, *Int. J. Stroke*, **13**, 612-632, doi: 10.1016/j.jvir.2017.11.026.
211. Lankhorst, C. E., and Wish, J. B. (2010) Anemia in renal disease: diagnosis and management, *Blood Rev.*, **24**, 39-47, doi: 10.1016/j.blre.2009.09.001.
212. Provatopoulou, S. T., and Ziroyiannis, P. N. (2011) Clinical use of erythropoietin in chronic kidney disease: outcomes and future prospects, *Hippokratia*, **15**, 109-115.
213. Ghasemi, F., Abdi, A., Salari, N., Tohidi, M. R., and Faraji, A. (2019) Comparing the effects of intravenous and subcutaneous Erythropoietin on blood indices in hemodialysis patients, *Sci. Rep.*, **9**, 2284, doi: 10.1038/s41598-018-38193-z.
214. Ben-Jonathan, N., LaPensee, C. R., and LaPensee, E. W. (2008) What can we learn from rodents about prolactin in humans? *Endocr. Rev.*, **29**, 1-41, doi: 10.1210/er.2007-0017.
215. Freeman, M. E., Kanyicska, B., Lerant, A., and Nagy, G. (2000) Prolactin: structure, function, and regulation of secretion, *Physiol. Rev.*, **80**, 1523-1631, doi: 10.1152/physrev.2000.80.4.1523.
216. Devi, Y. S., Sangeeta Devi, Y., and Halperin, J. (2014) Reproductive actions of prolactin mediated through short and long receptor isoforms, *Mol. Cell. Endocrinol.*, **382**, 400-410, doi: 10.1016/j.mce.2013.09.016.
217. Takada, M., and Hokari, S. (2007) Prolactin increases Na^+ transport across adult bullfrog skin via stimulation of both ENaC and Na^+/K^+ -pump, *Gen. Comp. Endocrinol.*, **151**, 325-331, doi: 10.1016/j.ygcen.2007.01.040.
218. Sievertsen, G. D., Lim, V. S., Nakawatase, C., and Frohman, L. A. (1980) Metabolic clearance and secretion rates of human prolactin in normal subjects and in patients with chronic renal failure, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **50**, 846-852, doi: 10.1210/jcem-50-5-846.
219. Dourado, M., Cavalcanti, F., Vilar, L., and Cantilino, A. (2020) Relationship between prolactin, chronic kidney disease, and cardiovascular risk, *Int. J. Endocrinol.*, **2020**, 9524839, doi: 10.1155/2020/9524839.
220. Lo, J. C., Beck, G. J., Kaysen, G. A., Chan, C. T., Kliger, A. S., Rocco, M. V., Chertow, G. M., and for the FHN Study (2017) Hyperprolactinemia in end-stage renal disease and effects of frequent hemodialysis, *Hemodial. Int.*, **2**, 190-196, doi: 10.1111/hdi.12489.
221. Shimatsu, A., and Hattori, N. (2012) Macroprolactinemia: diagnostic, clinical, and pathogenic significance, *Clin. Dev. Immunol.*, **2012**, 167132, doi: 10.1155/2012/167132.
222. Huang, W., and Molitch, M. E. (2021) Prolactin and other pituitary disorders in kidney disease, *Semin. Nephrol.*, **41**, 156-167, doi: 10.1016/j.semnephrol.2021.03.010.
223. Chiang, W.-C., Lin, S.-L., Chen, Y.-M., Wu, K.-D., and Tsai, T.-J. (2008) Urinary kallikrein excretion is related to renal function change and inflammatory status in chronic kidney disease patients receiving angiotensin II receptor blocker treatment, *Nephrology*, **13**, 198-203, doi: 10.1111/j.1440-1797.2008.00933.x.
224. Härma, M.-A., Dahlström, E. H., Sandholm, N., Forsblom, C., Groop, P.-H., Lehto, M., and FinnDiane Study Group (2020) Decreased plasma kallikrein activity is associated with reduced kidney function in individuals with type 1 diabetes, *Diabetologia*, **63**, 1349-1354, doi: 10.1007/s00125-020-05144-1.
225. Yu, H., Song, Q., Freedman, B. I., Chao, J., Chao, L., Rich, S. S., and Bowden, D. W. (2002) Association of the tissue kallikrein gene promoter with ESRD and hypertension, *Kidney Int.*, **61**, 1030-1039, doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00198.x.
226. Study of Urinary Angiotensinogen as a Marker to Warn the Deterioration of Renal Function in CKD Patients Early. (n.d.) ClinicalTrials.gov. Retrieved September 2009, URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01118494?cond=NCT01118494&draw=2&rank=1>.

MARKERS OF END-STAGE RENAL DISEASE PROGRESSION: BEYOND THE GFR

Review

**E. I. Yakupova^{1*}, P. A. Abramicheva¹, A. D. Bocharnikov²,
N. V. Andrianova¹, and E. Y. Plotnikov^{1,3*}**

¹ *Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University,
119234 Moscow, Russia; e-mail: elmira.yaku@gmail.com; plotnikov@belozersky.msu.ru*

² *International School of Medicine of the Future, Sechenov First Moscow State Medical University,
119992 Moscow, Russia*

³ *Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology,
117997 Moscow, Russia*

Chronic kidney disease may progress to end-stage renal disease (ESRD) with a high risk of morbidity and mortality. ESRD requires immediate initiation of therapy or a decision on dialysis or kidney transplantation. Therefore, timely diagnosis of pathology progression is critical for many patients. ESRD is associated with pathological changes, including inflammation, fibrosis, endocrine disorders and following epigenetic changes in various cells, all these alterations could serve as markers for ESRD identification. This review summarizes conventional and promising biomarkers of ESRD, which can be evaluated in kidney tissue, blood, or urine. Some of them are narrowly specific to a particular pathology, while others are more versatile. We suggested several universal inflammatory, fibrotic, hormonal, and epigenetic markers indicative of severe deterioration of renal function and progression of ESRD for improvement of ESRD diagnostics.

Keywords: kidney fibrosis, fibrosis markers, chronic kidney disease, kidney failure, end-stage renal disease