



## Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

**Founder:**

- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;  
eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

### Research article

L. Korol<sup>1</sup>, I. Shifris<sup>1</sup>, A. Shuba<sup>2</sup>, M. Kolesnyk<sup>1</sup>

doi: 10.31450/ukrjnd.4(88).2025.09

### Biomarkers for assessing the quality of donor kidneys

<sup>1</sup>State Institution "O.O. Shalimov National Scientific Centre for Surgery and Transplantology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine," Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Educational and Scientific Center "Institute of Biology and Medicine," Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

Citation:

Korol L, Shifris I, Shuba A, Kolesnyk M. Biomarkers for assessing the quality of donor kidneys. Ukr J Nephrol Dialys. 2025;4(88): 72-87. doi: 10.31450/ukrjnd.4(88).2025.09.

**Abstract.** *The shortage of suitable donor organs and the increase in the proportion of extended criteria donors and donation after circulatory death necessitate the most accurate possible assessment of donor kidney quality, regardless of its origin. Adequate assessment of donor kidneys for transplantation remains insufficiently objective, as it is impossible to predict the severity of post-transplant ischemic-reperfusion injury and the prospects for restoration of transplanted kidney function based on standard approaches. The purpose of this review is to evaluate biomarkers of donor kidney quality prior to transplantation and the prognostic value of these indicators for early and long-term graft function.*

*The paper considers biomarkers of donor kidney quality (blood, urine, biopsies, and perfusate) and markers of acute damage (NGAL, KIM-1, IL-18, CXCL10, etc.), along with "repair" markers (uromodulin, osteopontin), proteomics, and molecular signatures of transcriptomics. Their prognostic value for delayed graft function, primary non-function, acute rejection, and long-term survival of the transplanted kidney is analyzed. Therefore, the most effective approach to assessing the quality of a donor kidney is a multiparametric approach combining traditional assessment methods and prediction using the latest biomarkers.*

**Keywords:** donor organ, biomarkers, graft quality, delayed graft function, machine perfusion, kidney transplantation.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

© L. Korol, I. Shifris, A. Shuba, M. Kolesnyk, 2025.

Correspondence should be addressed to Lesya Korol: [lesyakorol@meta.ua](mailto:lesyakorol@meta.ua)

**Article history:**

Received September 30, 2025

Received in revised form  
November 07, 2025

Accepted November 10, 2025



© Король Л. В., Шіфріс І. М., Шуба А. В., Колесник М. О., В., 2025

УДК: 616.61-089.843-071

Король Л.В.<sup>1</sup>, Шіфріс І.М.<sup>1</sup>, Шуба А.В.<sup>2</sup>, Колесник М.О.<sup>1</sup>

## Біомаркери оцінки якості донорської нирки

<sup>1</sup>Державна установа «Національний науковий центр хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України»

<sup>2</sup>Навчально-науковий центр «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка, Київ, Україна

**Резюме.** Дефіцит придатних донорських органів і зростання частки донорів за розширеними критеріями (*extended criteria donors*) та донацією після зупинки кровообігу (*donation after circulatory death*) зумовлюють необхідність максимально можливої оцінки якості донорської нирки незалежно від її походження. Адекватна оцінка донорської нирки для трансплантації залишається недостатньо об'єктивізованою, оскільки прогнозувати глибину післятрансплантаційних ішемічно-реперфузійних пошкоджень та перспективи відновлення функції трансплантованої нирки на підставі стандартних підходів неможливо. Метою цього огляду є оцінка біомаркерів якості донорської нирки до трансплантації та прогностичне значення цих показників для ранньої та довгострокової функції трансплантата.

У роботі розглянуті біомаркери якості донорської нирки (кров, сеча, біоптати і перфузат) та маркери гострого пошкодження (*NGAL, KIM-1, IL-18, CXCL10* тощо), поруч з «репараційними» маркерами (уромодулін, остеопонтин), протеомікою та молекулярними підписами транскриптоміки. Проаналізовано їх прогностичне значення відтермінованої функції трансплантата (*delayed graft function*), первинної нефункції (*primary non-function*), гострого відторгнення та довгострокового виживання трансплантованої нирки.

Отже, найбільш ефективним є мультипараметричний підхід оцінки якості донорської нирки – поєднане застосування традиційних методів оцінки і прогнозування за новітніми біомаркерами.

**Ключові слова:** донорський орган, біомаркери, якість графта, затримана функція трансплантата, машинна перфузія, ниркова трансплантація.

Трансплантація нирки є оптимальним методом лікування для більшості пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН) 5 стадії, що позитивно впливає як на якість, так і на тривалість життя таких пацієнтів. Незважаючи на значний прогрес у покращенні виживання трансплантата після пересадки нирки, однією з проблем, що перешкоджає успішному результату, є зростаюча невідповідність між доступністю донорських органів та потребою в них. Зростаючий попит на донорські органи у поєднанні з нестачею органів спонукав до використання неоптимальних маргінальних нирок від донорів з розширеними критеріями з факторами серцево-судинного ризику та донорів із донацією після зупинки кровообігу. Використання таких нирок асоціюється з більш виразним ішемічно-реперфузійним пошкодженням (ІРП) і вищим ризиком ранніх післятрансплантаційних ускладнень, насамперед відтермінованої функції трансплантата (ВФТ) і його первинного нефункціонування (ПНТ). Частина таких органів все ж таки відхиляється «з перестороги», хоча вони потенційно могли б добре функціонувати [1]. Відхилення органа веде до втрати потенційної трансплантації для пацієн-

та. Імплантація таких «дискредитованих» нирок пов'язана надалі з можливим післятрансплантаційними ускладненнями, гострим пошкодженням нирок (ГПН), діалізом, інтенсивнішою імуносупресією, вищою смертністю та зниженням довгострокового виживання ниркового трансплантата (НТ) [2].

Якість органів є основою успішної довгострокової трансплантації. Здатність протистояти та відновлювати пошкодження, опосередковані імунною та неімунною системою, а також кількість нефронів, що відповідають підвищеному та стійкому метаболічному попиту однієї нирки, характеризують оптимальну якість НТ з потенціалом для найкращого довгострокового функціонування. Якість майбутнього НТ ще в організмі донора може бути порушена через недиагностовану ХХН донора, травматичні події, що призводять до смерті донора, запальне середовище смерті мозку або гемодинамічну нестабільність та нефротоксичні ураження під час його лікування. Травма нирки під час транспортування, застосування машинної перфузії (МП) або імплантації може завдати шкоди донорській нирці [3].

На сьогодні традиційні критерії добору нирок для трансплантації включають клінічні характеристики донора (вік, супутні захворювання, гемодинаміку), стандартні лабораторні показники (креатинін, сечовина, печінкові проби, гази крові), візуальну макроскопічну оцінку органа, а іноді й інтраопераційну біопсію з морфометричним ско-

Леся Король  
lesyakorol@meta.ua

рингом (наприклад, Remuzzi-score для донорської нирки) [4]. Однак ці характеристики не повністю відображають тяжкість пошкодження нирки та мають обмежену точність у прогнозуванні її функції після трансплантації. У контексті суттєвих обмежень оцінки якості донорської нирки біомаркери крові, сечі у донорів, перфузійної та консервуючої рідини пропонують потенційні переваги як неінвазивні показники пошкодження нирок, які можна швидко виміряти. Визначення біомаркерів у донора може бути цінним інструментом оцінки якості нирок з метою орієнтації на раннє управління ризиком після трансплантації. На цьому тлі активно розвивається напрямок пошуку та валідації біомаркерів якості донорських органів, що має на меті: об'єктивізувати рішення «прийняти/відхилити» орган; краще стратифікувати ризик ВФТ та ПНТ; оптимізувати стратегії МП та умов консервації; потенційно персоналізувати імуносупресію та інтенсивну терапію реципієнта.

Останнім часом було зроблено чимало спроб ідентифікувати біомаркери у донора, що можуть передбачити ранню дисфункцію НТ в організмі реципієнта [1, 5, 6]. Однак такі підходи мають обмежену прогностичну точність щодо прогнозування ВФТ чи його довгострокової функції.

**Метою** цього огляду є аналіз сучасних та перспективних біомаркерів, що застосовуються для оцінки якості донорських нирок до трансплантації, а також оцінка прогностичного значення цих показників для ранньої та довгострокової функції НТ.

**Пошукова стратегія.** У цьому огляді проаналізовано сучасні літературні дані щодо біомаркерів оцінки якості донорських органів перед трансплантацією та їх асоціації з функцією НТ. Пошук проводився у міжнародних наукових базах: PubMed/MEDLINE, Scopus, Embase, Web of Science Core Collection, Cochrane Library та Google Scholar. Стратегії пошуку адаптувалися до кожної бази (MeSH-терміни у PubMed, Emtree/ключові слова у Scopus тощо). Додатково виконували ручний пошук у списках літератури ключових оглядових статей та настанов (KDIGO, ERBP, ISHLT, ILTS). Період пошуку: 2010–2025 рр., з акцентом на найновіші (2020–2025) дослідження, пов'язані з якістю донорської нирки, біомаркерами та апаратною перфузією. Для пошуку були використані такі ключові слова 'donor organ quality', 'biomarkers', 'kidney transplantation', 'ex vivo perfusion', 'delayed graft function', 'machine perfusion biomarkers', 'proteomics', 'transcriptomics', 'metabolomics', 'organ viability assessment'.

До аналізу включалися: проспективні й ретроспективні клінічні дослідження; експериментальні дослідження *in vivo* та *ex vivo* на тваринних моделях з чітким трансляційним потенціалом, метааналізи, систематичні огляди; міжнародні клінічні настанови та консенсусні документи; роботи з омیکсних

платформ (протеоміка, метаболоміка, транскриптоміка), оцінка якості досліджень і ризику систематичної похибки.

На сьогодні у клінічній практиці для оцінки потенційного донора як «біомаркери першого порядку» традиційно використовують креатинін крові у донора, розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), діурез, електроліти, АЛТ/АСТ, гази крові, але вони не забезпечують достатньої прогностичної точності щодо ризику ВФТ чи довгострокової функції НТ. Впродовж останнього десятиліття в трансплантології сформувалися кілька напрямів досліджень біомаркерів для оцінки якості органів:

1. Білкові біомаркери гострого ушкодження, які відображають ступінь тубулярної та ендотеліальної травми.
2. Запальні, імунні та комплемент-залежні маркери, здатні кількісно характеризувати активацію вродженого імунітету до імплантації.
3. Омیکсні технології: протеоміка, метаболоміка й транскриптоміка преімплантацийних біоптатів та перфузату, що дозволяють виявити комплексні молекулярні підписи життєздатності органа.
4. Біомаркери під час машинної перфузії — реальний «стрес-тест» органа в умовах *ex vivo*, що дає змогу аналізувати лактат, ферменти цитолізу, маркери мітохондріальної дисфункції та динаміку метаболічних змін.
5. Мультифакторні моделі, панелі та алгоритми машинного навчання, що інтегрують клінічні, лабораторні, біомаркерні й візуалізаційні дані для прогнозування результатів трансплантації.

Найбільш популярними та найбільш дослідженими на сьогодні є маркери ГПН, які відображають ступінь пошкодження проксимальних каналців. Серед них найпопулярніші: ліпокалін, пов'язаний з нейтрофільною желатиназою (NGAL), молекула пошкодження нирок-1 (KIM-1), IL-18 та білок, що зв'язує жирні кислоти печінкового типу (L-FABP). NGAL належить до протеїнів із родини ліпокалінів, що високо експресується у разі пошкодження нефронів (тубулярного епітелію) й швидко виділяється в сечу або кров після ІПП та асоціюється з ВФТ [7, 8]. KIM-1 (HAVCR1) — трансмембранний білок, значно експресується у проксимальних каналцях після ішемічного/токсичного пошкодження [9]. У разі пошкодження каналців KIM-1 виявляється в сечі, що робить його специфічним маркером каналцевого пошкодження. KIM-1 у сечі/біоптаті донора може бути незалежним предиктором втрати НТ. L-FABP — білок, що зв'язує жирні кислоти (liver-type fatty acid binding protein), у нирках присутній у проксимальних каналцях; під впливом ішемії/реперфузії чи токсичної дії його рівень підвищується в сечі. Вважається, що

L-FABP відображає метаболічний стрес та ушкодження проксимальних канальців [10].

Попри численні дослідження біомаркерів у реципієнтів та хворих на ХХН і доведено їх прогностичну цінність, саме у донора (Таблиця 1) вони мало досліджувалися [7-13]. Так, NGAL, L-FABP показали потенційно значущу прогностичну цінність для функції НТ, що дає підстави

розглядати їх як допоміжні інструменти при відборі органа. Найбільш обґрунтований доказ — для NGAL і далі L-FABP; KIM-1 має потенціал, але критично бракує великих досліджень у донорській частині. Проте, на сьогодні, жоден із цих маркерів ще не включений у стандартизовані клінічні алгоритми оцінки якості донорської нирки [7, 8, 10].

Таблиця 1

### Маркери пошкодження, запалення, ішемії та репарації нирки у донорів до забору органа [2, 7-13].

Маркер	Функція	Застосування
Цистатин С	Маркер фільтрації	Підвищений рівень у донора індикатор зниженої функції, яка може бути недооцінена за рівнем креатиніну
Молекула ушкодження нирок-1 (KIM-1):	Експресується у пошкоджених проксимальних канальцях.	Високі рівні в сечі донора є незалежним предиктором ВФТ
Нейтрофільний ліпокалін, асоційований з желатиназою (NGAL)	Маркер ушкодження канальців	Виявляється у сироватці та сечі. Його високі рівні у донора корелюють із ризиком ВФТ.
Уромодулін (UMOD) та Остеопонтин (OPN) в сечі донора:	Відображає сприятливі адаптивні процеси в нирці	Низьке співвідношення UMOD/OPN ( $\leq 3$ ) у сечі донора асоціюється зі зниженим ризиком ВФТ та кращою довгостроковою виживаністю НТ
L-FABP (L-type Fatty Acid Binding Protein)	Білок, що синтезується в проксимальних канальцях і вивільняється при ІРП.	Його рівні асоціюються з ризиком ВФТ та погіршенням 1-річної функції НТ
Молекула-1, що індукується інтерфероном (CXCL10/IP-10)	Хемокин, що є індикатором запалення та ІРП.	Підвищені рівні CXCL10 у сечі або перфузаті можуть прогнозувати вищий ризик ВФТ та субклінічного відторгнення НТ
Епідермальний фактор росту (EGF)	Маркер регенерації канальців	Зниження рівнів EGF у сечі донора асоціюється з гіршим відновленням та підвищеним ризиком ВФТ
Інтерлейкін-18 (IL-18):	Прозапальний цитокін, асоційований з гострим канальцевим некрозом.	Підвищення рівня у донора прогнозує ВФТ
HMGB1 (High-Mobility Group Box1):	Білок, що вивільняється пошкодженими або некротичними клітинами (DAMPs) і є потужним агентом запалення.	Високі рівні асоціюються з тяжким ішемічним ушкодженням та ВФТ
CIRBP (Cold-Inducible RNA-Binding Protein):	Маркер пошкодження.	Підвищена концентрація в плазмі донора є сильним предиктором виникнення ВФТ
Лактатдегідрогеназа, ЛДГ	Вивільнення в перфузійний розчин або в кров донора свідчить про руйнування клітинних мембран та загибель клітин через ішемію.	Використовується як предиктор ВФТ та ПНТ
Ферменти лізосом (N-ацетил- $\beta$ -D-глюкозаміназа- НАГ, галактозидаза)	Маркери ушкодження, запалення.	Підвищені рівні НАГ у сечі донора корелюють із гіршою ШКФ, ГРВ та ВФТ у реципієнта в ранньому післятрансплантаційному періоді
Амінокислоти (аргінін, орнітин, триптофан).	Метаболічні маркери	Низькі рівні аргініну або його метаболітів асоціюються з ендотеліальною дисфункцією та погіршенням мікроциркуляції корелюють із гіршою ШКФ, ГРВ та ВФТ

У дослідженні Коо Т.У. з колегами [14] у сечі донора з ГПН (94 донори / 109 реципієнтів) визначали NGAL та L-FABP та довели їх роль як предикторів ВФТ (з площею під кривими ROC: AUROC 0,758 для NGAL та 0,704 для L-FABP). Крім того, авторами була запропонована методика оцінювання для прогнозування ВФТ на основі рівнів NGAL, L-FABP та креатинінемії. Діагностична ефективність її для прогнозування ПНТ (AUROC 0,808) була значно кращою ніж для ВФТ (AUROC 0,627) та індексу профілю нирки донора KDPI (AUROC 0,606). Рівні L-FABP у сечі донора також були предикторами функції НТ протягом 1 року. Рівень L-FABP в сечі донорів був предиктором зниженої функції НТ ( $P = 0.005$  для 1-річної функції, AUROC для L-FABP  $\approx 0.704$ ). На думку дослідників, визначення NGAL та L-FABP у сечі донорів є корисними біомаркерами для прогнозування ГПН, ВФТ, ПНТ і підтверджують доцільність їх використання для оцінки якості донорської нирки [14]. В іншому дослідженні, Reese PP [15] та співавторів, вищі рівні NGAL та IL-18 у сечі донорів також були пов'язані з ГПН у реципієнтів та зниженою функцією НТ через 12 місяців. Вищий рівень NGAL у сечі донора корелював з підвищеним ризиком ішемічного пошкодження НТ у реципієнта. Рівні NGAL у сечі реципієнтів НТ в перший ранок після трансплантації передбачали розвиток ГПН. На думку авторів, раннє пошкодження НТ призводить до інфільтрації імунних клітин та вивільнення прозапальних цитокінів, що, ймовірно, запускає алоімунну відповідь (збільшуючи ризик гострого та хронічного відторгнення НТ) та спричиняє інтерстиціальний фіброз, канальцеву атрофію та гломерулосклероз, що зрештою призводить до порушення функції та передчасної відмови НТ. Високі концентрації біомаркерів пошкодження характеризують події, що передують донатії нирки у померлого донора, включаючи травматичний епізод, що пов'язаний з черепно-мозковою травмою, який може включати гіпотензію та вплив нефротоксинів ( контрасту, антибіотиків) під час госпіталізації [15].

Останнім часом з'являються дослідження, що описують нові сучасні біомаркери для оцінки якості донорського органа. Так, серед нових і перспективних маркерів є холодово-індукований РНК-зв'язуючий білок (CIRBP), експресія якого пов'язана з ГПН. Рівні CIRBP у плазмі крові донорів можуть ефективно передбачати виникнення ВФТ. CIRBP, класифікований як молекулярний патерн, пов'язаний з пошкодженням (DAMP), належить до підгрупи гетерологічних рибонуклеопротеїнів у родині РНК-зв'язуючих білків. Також відомий як гетерологічний рибонуклеопротеїн A18. CIRBP реагує на різні стресові умови, модулюючи стабільність мРНК. CIRBP є потенційним новим біомаркером для оцінки функції трансплантованої нирки [16]. За нормальних умов CIRBP експресу-

ється на низьких рівнях у тканинах, що призводить до низьких концентрацій у сироватці крові. Однак, коли тканини зазнають пошкодження внаслідок таких факторів, як низька температура, окислативний стрес або ультрафіолетове опромінення, експресія CIRBP значно зростає в цитоплазмі, білок вивільняється у позаклітинний простір через лізосомний та екзосомний шляхи [17]. Рівень CIRBP у сироватці крові може зростати протягом 6 годин після пошкодження тканин [18]. У разі ГПН епітеліальні клітини експресують та вивільняють велику кількість CIRBP, що призводить до клітинної дисфункції, сприяючи виробленню активних форм кисню та розщепленню мітохондріальної дволанцюгової ДНК, індукуючи вивільнення запальних факторів та апоптоз, а також прискорюючи прогресування ГПН [19]. В умовах ІПП, CIRBP експресується внутрішньоклітинно та вивільняється в кровотік через лізосомні та екзосомні шляхи, згодом зв'язуючись з рецепторами TREM-1 та посилюючи запалення й пошкодження нирок [20]. Внутрішньоклітинний CIRBP відіграє вирішальну роль у підтримці клітинної стабільності шляхом стабілізації РНК, запобігання деградації РНК та регуляції транскрипції РНК [21]. Внутрішньоклітинний CIRBP у клітинах нирок може регулювати експресію гіпоксія-індукованого фактора-1 $\alpha$ , тим самим зменшуючи наслідки ІПП [22]. Таким чином, рівні CIRBP у сироватці донорів відображають пошкодження нирок до трансплантації та можуть спрогнозувати можливі результати трансплантації. Діагностичні показники з розвитком ГПН для цього маркера: площа під ROC-кривою (ROC-AUC) CIRBP становила 0,801 (95% ДІ: 0,728–0,874;  $P < 0,001$ ), а оптимальне порогове значення становило 5,548 нг/мл, розраховане за індексом Юдена, з чутливістю 65% та специфічністю 83%. Цей показник був значно вищим, ніж показники креатинінемії у донора та KDPI. Отже, підвищені концентрації CIRBP у крові донора пов'язані зі збільшенням тяжкості пошкодження трансплантованої нирки та вищою ймовірністю ВФТ. CIRBP є незалежним фактором ризику та ефективним предиктором ВФТ. В експериментальних роботах показано, що внутрішньовенне введення CIRBP викликає ГПН у мишей, тоді як введення його блокатора – TREM-1 – значно знижує ІПП [20]. У майбутньому блокатори, спрямовані на CIRBP, можуть бути використані для донорів з підвищеними концентраціями CIRBP у плазмі, потенційно зменшуючи пошкодження трансплантата та частоту післяопераційної ВФТ.

Ще одним популярним маркером є тканинний інгібітор металопротеїнази-2 (ТІМП-2) – регуляторний білок, що складається зі 194 амінокислот з молекулярною масою близько 21 кДа. ТІМП-2 має подвійну регуляторну функцію: він знижує активність матричної металопротеїнази (ММП) та сприяє активації про-ММП-2. ТІМП-2 регулює активність ММП, утворюючи міцний

нековалентний зв'язок, зокрема з ММП-2 (желатиназа А). Про-ММП-2 може бути активована на поверхні клітини шляхом взаємодії з гемопексиноподібним доменом та некаталітичними ділянками мембранної ММП-1. Цей механізм є важливим для клітинно-опосередкованого колагенолізу та ремоделювання тканин. У тканині нирок ТІМП-2 бере участь у регуляції компонентів позаклітинного матриксу (ЕСМ), що є вирішальним для підтримки структурної та функціональної цілісності нирки. Експресія ТІМП-2 регулюється на стадіях транскрипції та посттранскрипції. Вона стимулюється цитокінами та факторами росту, зокрема трансформуючим фактором росту бета (TGF- $\beta$ ), і пов'язана з розвитком фіброзу у разі розвитку захворювання нирок [11, 23]. ТІМП-2 – це важлива молекула, що регулює обмін позаклітинного матрикса і необхідна для численних клітинних процесів, включаючи диференціацію клітин, загибель та проліферацію клітин, особливо в контексті пошкодження нирок. Однією з основних функцій ТІМП-2 є блокування ангиогенезу. Антиангіогенна активність ТІМП-2 зумовлена як його прямим впливом на проліферацію ендотеліальних клітин, так і його здатністю пригнічувати активність ММП, котрі беруть участь у ремоделюванні судин [24]. ТІМП-2 запобігає активації ММП-2, що необхідно для ангиогенезу та деградації ЕСМ. ТІМП-2 також взаємодіє з інтегринами поверхні ендотеліальних клітин, модифікуючи їхні сигнальні шляхи та зменшуючи міграцію і проліферацію ендотеліальних клітин. ТІМП-2 зв'язується з інтегрином  $\alpha 3 \beta 1$  ендотеліальних клітин, що призводить до активації p42/44 (МАРК), індукованої фактором росту фібробластів-2 (FGF-2) [25].

Інший популярний маркер, uNAG – сечова активність лізосомного ензиму N-ацетил- $\beta$ -D-глюкозамінази (НАГ). Ензим міститься в клітинах проксимальних канальців нирки. Через велику молекулярну масу (> 130 кДа) НАГ зазвичай не фільтрується клубочками – підвищення її рівня в сечі відображає руйнування лізосомальної мембрани клітин проксимальних канальців. В нормі сеча містить дуже низькі рівні НАГ, значне підвищення екскреції вказує на вивільнення НАГ у просвіт нефрону, що свідчить про пошкодження проксимальних канальців. uNAG використовується як ранній маркер тубулярного ушкодження, ще до зростання альбумінурії чи змін eGFR. Може допомогти в оцінці тяжкості діабетичної нефропатії, запалення, IgA-нефропатії, ГПН, може бути використаний для моніторингу тубулярного стресу після трансплантації нирки або в ситуаціях нефротоксичності [26-31].

Команда Мао YJ з колегами, оцінюючи рівні ТІМП-2 у сироватці крові донорів та uNAG продемонстрували їх прогностичну цінність для зниженої функції НТ: площа під кривими реципієнта (AUROC) для ТІМП-2 та uNAG становила 0,714 та 0,779 відповідно. Комбінована модель прогнозу-

вання рівнів ТІМП-2, uNAG та креатиніну в сироватці крові найкраще відповідала показникам зниженої функції НТ. Рівні ТІМП-2 у сироватці крові та uNAG донора є корисними прогностичними біомаркерами, оскільки можуть забезпечити прогноз зниженої функції НТ на основі даних донора [32].

Сучасними та перспективними маркерами є остеопонтин та уромодулін. Остеопонтин (OPN) – секретований глікопротеїн 44–75 кДа; білок позаклітинного матриксу, що експресується макрофагами, епітелієм ниркових канальців, остеокластами, імунними клітинами; є плейотропною молекулою запалення, фіброзу та пухлинного росту. Він активує макрофаги, нейтрофіли, Th1/Th17, стимулює продукцію IL-6, фактора некрозу пухлин (TNF- $\alpha$ ) та стимулює продукцію фактора росту ендотелію судин (VEGF), активує фібробласти, сприяє накопиченню колагену I/III. OPN захищає клітини від апоптозу через PI3K/Akt та NF- $\kappa$ B шляхи. OPN експресується в нормальних нирках та переважно обмежений товстими висхідними кінцівками петлі Генле та дистальними звивистими канальцями. OPN активно підвищується при ГПН, ХХН, відторгненні НТ, нирковій карциномі, метастазах та пухлинній гіпоксії. OPN бере участь у багатьох біологічних процесах, включаючи мінералізацію кісток, імунні реакції та розвиток пухлин. Підвищені рівні OPN можуть бути маркерами запальних процесів, що супроводжують розвиток різних захворювань. У разі розвитку ГПН існує зв'язок між експресією mPNC і OPN. Підвищена інфільтрація макрофагами, а також інфільтрація CD4 та CD8 пов'язані з високою експресією OPN у нирках. OPN викликає активацію NfB, що може спричинити пошкодження клубочків [33-35].

Уромодулін (UMOD) – це глікопротеїн, що виробляється епітелієм нирок. Його структура та функції знаходяться під генетичним контролем, а зміни в генах або порушення вироблення UMOD можуть призводити до розвитку захворювань нирок (тубулопатій). Він продукується клітинами товстої висхідної частини петлі Генле, підтримує водно-сольовий баланс, модуляцію імунної відповіді, захист від інфекцій сечових шляхів, має антиоксидантні властивості, запобігає утворенню каменів у нирках і протидіє запаленню. Зниження концентрації UMOD у сечі пропорційно до зменшення числа та функції нефронів, а низькі рівні пов'язані з більш важкими стадіями ГПН [36]. В дослідженні, Mansour SG з колегами, визначали співвідношення UMOD/OPN у сечі померлого донора. Автори дослідження довели доцільність визначення цих протеїнів та їх співвідношення, яке у разі UMOD:OPN  $\leq 3$  свідчило про захисний ефект, нижчий ризик розвитку ВФТ, вищу 6-місячну рШКФ та покращену виживаність НТ. Це дозволило їм запропонувати використання цього співвідношення для доповнення існуючих протоколів оцінки якості нирок [37].

HMGB1 – негістоновий ядерний білок (25–30 кДа), що виконує роль DAMP-молекули, вивільняється у позаклітинний простір у разі ушкодження клітин, активує рецептори TLR2, TLR4, RAGE, запускаючи запалення, активує прозапальні цитокіни (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ), запускає стерильне запалення, підсилює міграцію макрофагів, нейтрофілів, Т-клітин, бере участь у розвитку фіброзу. HMGB1 – один з головних маркерів ішемії-реперфузії, гострого та хронічного пошкодження нирок, системних запальних станів. Підвищення HMGB1 констатовано при: ГПН, ІПП, діабетичній нефропатії, сепсисі, IgA-нефропатії, тубулоінтерстиціальному запаленні [38]. Оскільки донорська нирка проходить через холодну та теплу ішемію, то це викликає масовий викид HMGB1 у разі реперфузії і запускає раннє стерильне запалення, активацію дендритних клітин, інфільтрацію макрофагами, активацію ланки TLR4  $\rightarrow$  NF- $\kappa$ B  $\rightarrow$  цитокіновий каскад. Значне збільшення рівня HMGB1 у сироватці крові донора корелює з ВФТ. Можливою причиною є те, що підвищення вмісту HMGB1 у крові донора сприяє розвитку запалення через TLR та RAGE-рецептори, і, таким чином, може погіршувати якість донорських нирок. HMGB1 у сироватці крові донора є маркером ішемічного пошкодження донорських нирок [39].

YKL-40 (також відомий як протеїн CHI3L1) – це глікопротеїн приблизно 40 кДа, продукт гена CHI3L1, належить до сімейства хітиназо-подібних протеїнів (chitinase-3 like protein 1), що бере участь у процесах запалення, відновленні тканин та розвитку рака. Він не має каталітичної активності хітинази. Виробляється різними клітинами: макрофагами, нейтрофілами, ендотеліальними клітинами, гладком'язовими клітинами судин, фібробласто-подібними клітинами. YKL-40 бере участь у процесах запалення, ремоделювання позаклітинного матриксу, апоптозі/виживанні клітин, ангиогенезі. Підвищена концентрація YKL-40 у сечі або плазмі є маркером пошкодження каналців чи мікроциркуляторної дисфункції нирки [40]. Концентрація у сечі YKL-40  $\geq$  5 нг/мл у госпіталізованих пацієнтів асоціювалася з прогресією ГПН. Підвищення концентрації YKL-40 у плазмі/сечі спостерігається при запальних і фібротичних захворюваннях. У реципієнтів донорських нирок із ГПН підвищена сечова концентрація YKL-40 корелює з кращим відновленням функції НТ. Puthumana J та колеги у своєму дослідженні вимірювали концентрацію YKL-40 у сечі у 1301 донора (111 мали ГПН, що визначається як подвоєння креатиніну в сироватці крові) та встановили результати у 2435 реципієнтів, у 756 з яких спостерігалася ВФТ. Донори з ГПН мали вищу концентрацію YKL-40 у сечі ( $P < 0,001$ ) та гострий каналцевий некроз у біоптатах ( $P = 0,05$ ). Підвищена концентрація YKL-40 у сечі донора була пов'язана зі зниженим ВФТ як у реципієнтів донорських нирок з гострим пошкодженням (ско-

ригований відносний ризик, 0,51 [95% довірчий інтервал (95% ДІ), від 0,32 до 0,80] для найвищого проти найнижчого тертіля YKL-40), так і у реципієнтів донорських нирок без їх гострого пошкодження ще в організмі донора (скоригований відносний ризик 0,79 [95% ДІ, від 0,65 до 0,97]). Крім того, у випадку ВФТ, підвищена концентрація YKL-40 у сечі донора була пов'язана в подальшому з вищою 6-місячною рШКФ (6,75 [95% ДІ, від 1,49 до 12,02] мл/хв на 1,73 м<sup>2</sup>) та нижчим ризиком відторгнення НТ (скоригований коефіцієнт ризику, 0,50 [95% ДІ, від 0,27 до 0,94]). Ці результати свідчать про те, що YKL-40 виробляється у відповідь на пошкодження каналців і незалежно пов'язаний з відновленням функції нирки після ГПН та ВФТ [41].

Уридиндифосфатглюкоза (UDP-Glc) – нуклеотид-сахарид. Крім метаболічної ролі (синтез глікогену, галактози, глюкуронатних похідних), вона відіграє роль екстрацелюлярного сигнального метаболіту: у разі пошкодження клітин виходить у міжклітинний простір/сечу та активує рецептори, зокрема P2Y<sub>14</sub>-receptor, що активується UDP-sugars, зокрема UDP-Glc, і запускає імунно/запальну відповідь [42]. UDP-Glc відіграє значну роль у позаклітинній сигналізації, пов'язаній з пошкодженням тканин, і зберігає стабільність для виявлення. UDP-Glc – це молекула молекулярного патерну, яка вивільняється пошкодженими клітинами [43]. У разі підвищення концентрації UDP-Glc – виступає як «молекула небезпеки (DAMP)». Є маркером каналцевого стресу/мікросудинного ушкодження у нирці. UDP-Glc синтезується в цитоплазмі та транспортується до ендоплазматичного ретикулуму та апарату Гольджі, де регулює синтез вуглеводів, діючи як субстрат для полегшення реакцій глікозилювання. UDP-Glc є ендогенним збудником рецептора P2Y<sub>14</sub>, пов'язаного з G-білком [44]. Крім того, цей рецептор у людини експресується у високіх рівнях у жировій тканині, шлунку, нирках, кишечнику, певних ділянках мозку, скелетних м'язах, селезінці, легенях та серці. Активація P2Y<sub>14</sub> сприяє інфільтрації нейтрофілів, залученню моноцитів та макрофагів, а також активації імунної відповіді, що зрештою призводить до пошкодження тканин [45]. Інтеркальовані клітини у збірній протоці нирки діють як сенсори для UDP-Glc, і коли рецептор P2Y<sub>14</sub> на їхній апікальній мембрані активується, інтеркальовані клітини виробляють хемотаксичні цитокіни, що приваблюють нейтрофіли до нирки, викликаючи запалення нирок та початок ГПН [46]. Рівень UDP-Glc у сечі донора може бути відповідним та ефективним біомаркером для прогнозування ВФТ. Доопераційні рівні UDP-Glc у сечі донора відрізняються у подальшому між реципієнтами з негайною функцією, уповільненою або ВФТ. Рівень UDP-Glc у сечі донора є незалежним фактором ризику розвитку ВФТ (ВШ = 1,741, 95% ДІ: 1,311–2,312,  $p < 0,001$ ). Крім того, рівень UDP-Glc у сечі донора

має кращу прогностичну цінність для ВФТ у після-трансплантаційному періоді (AUROC = 0,791, 95% ДІ: 0,707-0,875,  $p < 0,001$ ). Концентрація UDP-Glc у сечі швидко зростає на ранніх стадіях ГПН, а поза-клітинний рівень UDP-Glc демонструє високу стабільність. Отже, рівень UDP-Glc у сечі донора є незалежним фактором ризику розвитку ГПН та може надати хірургам можливість для більш раннього та точного прогнозування ГПН без інвазивних процедур [46].

Відомо також, що успіх трансплантації нирки може бути скомпрометований багатьма факторами [3]. До того ж, функція нирок сильно залежить від адекватної судинної функції, і це особливо актуально, враховуючи збільшення використання маргінальних донорів нирок. Тому особлива увага приділяється дослідженням судинних біомаркерів. У дослідженні García-Rojo E та колег у плазмі донора вимірювали концентрації TNF- $\alpha$ , асиметричного диметиларгініну та Orai1. TNF- $\alpha$  – ключовий прозапальний цитокін, який продукують макрофаги, моноцити та ендотелій у відповідь на стрес, ішемію та системне запалення. Підвищення TNF- $\alpha$  у донора (особливо у донора із серцевою смертю) свідчить про системну запальну реакцію, типovu для тривалої госпіталізації або катехоламінового шторму перед забором органа. Підвищення TNF- $\alpha$  у донора – більше ендотеліальне ушкодження, активація цитокінів у нирковому мікросередовищі ще до пересадки. Це пов'язано з ризиком ВФТ у реципієнта. TNF- $\alpha$  підвищує експресію адгезійних молекул (ICAM-1, VCAM-1), залучає нейтрофіли. Нирки від донорів з високим TNF- $\alpha$  в крові мають вищий ризик гострого тубулярного некрозу та менш виразне раннє відновлення функції НТ. Асиметричний диметиларгінін – ендогенний інгібітор NO-синтази, що порушує синтез NO та викликає ендотеліальну дисфункцію. У донорів нирок з тривалою госпіталізацією чи гемодинамічним стресом підвищений його рівень відображає ступінь мікросудинного ушкодження та ішемії, а також асоціюється з вищим ризиком ВФТ у реципієнта. Orai1 – це мембранний кальцієвий канал, який формує пору CRAC-каналу (Calcium Release-Activated Calcium channel) у плазматичній мембрані клітин, забезпечує вхід кальцію ( $\text{Ca}^{2+}$ ) у клітину після виснаження запасів кальцію в ендоплазматичному ретикулумі, активується білком STIM1, критично важливий для активації Т-лімфоцитів, продукції цитокінів, проліферації клітин, міграції й адгезії, кальцій-залежних сигнальних шляхів (NFAT, NF- $\kappa$ B, MAPK), бере участь у фіброзі, кальцієвому гомеостазі, активує продукцію IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$  через  $\text{Ca}^{2+}$ -залежні шляхи. Експресується імунними клітинами (Т-лімфоцити, макрофаги), ендотеліальними та епітеліальними клітинами, нирковими каналцями, клітинами пухлин. В даному дослідженні García-Rojo E з колегами експресію білка Orai1 паралельно оцінювали в аор-

ті кожного донора. Рівень Orai1 у плазмі донорів негативно корелював з судинною функцією та прогнозованою функцією НТ через 3-6 місяців після трансплантації. Вміст судинного Orai1 у донорів був пов'язаний зі зниженою судинною функцією та гіршою функцією НТ у реципієнта протягом 1 року після трансплантації. Судинна функція донорів та функція нирок реципієнтів негативно корелюють з експресією судинного Orai1, який є потенційним біомаркером «ниркових» наслідків для донорського органа. Раніше було повідомлено, що Orai1 бере участь у проліферації мезангіальних клітин, а також опосередковує збільшення фактора росту фібробластів-23 (FGF-23). Експресія Orai1 в аорті у донорів була пов'язана з нижчою ШКФ у реципієнта навіть після 12-місячного періоду після трансплантації. Це підтверджує концепцію, що Orai1 є ключовим фактором для характеристики судинного фенотипу донора та прогностичним маркером функції НТ [47].

В дослідженні Baboudjian M та колег за участі 47 донорів за розширеними критеріями з використанням гіпотермічної МП визначали IL-6, IL6-R, ICAM, VCAM, TNF $\alpha$ , IFN-g, CXCL1 та фракталкін в крові донорів та впродовж першого тижня після трансплантації. Автори встановили, що оцінка рівнів VCAM перед трансплантацією може бути цінним показником стану НТ та ідентифікувати шлях VCAM-CD49d як мішень для обмеження пов'язаного з донором (судинного ураження маргінальних органів). Підвищений рівень VCAM у рідині для консервації НТ є незалежним предиктором ранньої його дисфункції. Запальні цитокіни, хемокіни або молекули адгезії лейкоцитів можуть відображати пов'язані з донором шкідливі стимули, які роблять судинну систему НТ більш сприйнятливою до ІРП, впливаючи таким чином на ранню його дисфункцію. Було виявлено значну кореляцію між рівнями VCAM та ранньою дисфункцією НТ. Цей зв'язок, швидше за все, виникає під час тривалої холодової ішемії. Рівні VCAM у перфузаті значно зростали з часом, що вказує на безперервне вивільнення цієї молекули з ізольованої нирки під час холодного зберігання. На думку авторів, підвищені рівні VCAM пов'язані з підвищенням регуляції інших маркерів ендотеліального запалення, таких як фракталкін, ICAM та IL6-R. До того ж, підвищені рівні VCAM також можуть бути пов'язані зі зниженою ангіогенною активністю [48].

Ще один сучасний та перспективний біомаркер, синдекан-1, знаходиться в ендотеліальному глікокаліксі та з високою швидкістю виділяється в кров під час системних патологічних станів [49]. Синдекан-1 (Syndecan-1, SDC1, CD138) – трансмембранний гепарансульфат-протеоглікан, експресується на епітеліальних, плазматичних та ендотеліальних клітинах, важливий для бар'єрної функції глікокаліксу, клітинної адгезії, ангіогенезу

і запалення. SDC1 – важливий маркер пошкодження ендотеліального глікокаліксу, що є критичним при ГПН, ХХН, ішемії-реперфузії, мікросудинній дисфункції. Підвищення sSDC1 (розчинної форми у крові/сечі) означає деградацію глікокаліксу, активацію запалення, ендотеліальне ушкодження, підвищену проникність мікроциркуляції. Navratil P. та колеги [49] у одноцентровому дослідженні рівнів SDC1 у сироватці крові донорів (56% з яких були з розширеними критеріями) встановили, що вищі рівні SDC1 корелювали з останніми рівнями креатиніну перед забором органів і були вищими у донорів з ГПН. Отримані дані свідчать про те, що SDC1 може бути потенційним біомаркером для оцінки якості нирок донора.

Сечовий діккопф 3 (uDKK3) – це маркер, що вивільняється епітеліальними клітинами каналців нирок, маркер інтерстиціального фіброзу та каналцевої атрофії. uDKK3 також може передбачати втрату функції нирок. Fallois J. та співавтори досліджували вплив змін рівнів uDKK3 донора на якість органа та зв'язок з функцією НТ в майбутньому, залучивши до дослідження 46 живих та 95 померлих донорів нирок. Рівні uDKK3/креатинін до нефректомії були в 100 разів вищими у померлих, ніж у живих донорів (9888 пг/мг проти 113 пг/мг;  $P < 0,001$ ). Реципієнти, які отримали донорські нирки від померлих донорів, були стратифіковані за відповідними рівнями uDKK3/креатинін у донора. За допомогою змішаного лінійного регресійного моделювання рівні uDKK3/креатинін у донора була незалежним предиктором рШКФ після трансплантації з нахилом  $-4,282$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> на логарифмічне збільшення uDKK3/креатинін у донора. Таким чином, автори довели, що uDKK3 може бути неінвазивним біомаркером для оцінки якості органа та майбутньої функції НТ [50].

Сучасна діагностика спрямована на оцінку біомаркерів, здатних передбачити функцію НТ у реципієнта [52] з використанням LC-MS/MS та імуноблотінга для вивчення профілів деградації цитоскелетних білків у преімплантацийних біоптатах нирок померлих та живих донорів. Існують докази того, що нирки донорів зі смертю мозку більш схильні до активації протеолітичних процесів, що викликають зміни в цитоскелеті подоцитів, переважно в НТ з субоптимальною функцією ( $eGFR \leq 40$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) після 12 місяців. Взаємодія між TGF $\beta$  та кальпаїном-1 може спричиняти деградацію ключових цитоскелетних білків [51].

Деякі дослідження були зосереджені на виявленні протеомних біомаркерів у сечі донорів. Велике ( $n = 469$  померлих донорів та  $n = 902$  відповідних реципієнтів нирок), проспективне, обсерваційне когортне дослідження, в якому визначали рівні анафілатоксинів C3a та C5a у сечі донорів під час забору органів, ГПН у когорті становило 32% і виявлялося позитивно корелюючим з C5a

донора. У цій когорті також виявили трикратне збільшення концентрації C5a у сечі донорів з ГПН другої та третьої стадії порівняно з донорами без ГПН ( $p < 0,001$ ). Рівень C5a у донора був вищим у реципієнтів з недостатньою функцією НТ (потребував діалізу протягом першого тижня після трансплантації) порівняно з реципієнтами без ГПН ( $p = 0,002$ ). У скоригованому аналізі C5a залишався незалежно пов'язаним з ВФТ реципієнта у донорів без ГПН (ВР 1,31; 95% ДІ, 1,13–1,54). Автори спостерігали тенденцію до кращої 12-місячної функції НТ у донорів з концентрацією C5a у найнижчому тертілі ( $p = 0,09$ ). Активація комплементу після пошкодження тканин призводить до локального вироблення анафілатоксинів C3a та C5a. Після зв'язування зі своїми специфічними рецепторами (C3aR та C5aR відповідно), які експресуються як на клітинах нирок, так і в імунних клітинах, C3a та C5a функціонують як вазодилататори, хемоатрантанти та активатори ендотеліальних, епітеліальних та інфільтруючих клітин вродженого імунітету. Крім того, у донорів після зупинки кровообігу спостерігалася значно вища генерація C3a та C5a порівняно з донорами зі смертю мозку, а підвищений рівень анафілатоксину, ймовірно, зумовлений активацією комплементу через шлях активації коагуляції, оскільки тромбін може розщеплювати C5 до C5a та C5b, щоб активувати термінальний шлях комплементу. Система комплементу також активується ішемією в організмі донора, посилює запальну реакцію та подальше пошкодження нирок [52–54].

Найактуальнішим завданням та критично важливим питанням у трансплантації нирок є ефективне збереження нирки перед трансплантацією. Період функціонального збереження обмежується годинами, впродовж яких білки, пептиди та інші молекули вивільняються органом у середовище для зберігання. На сьогодні використання біомаркерів перфузату для оцінки якості органів залишається предметом дискусій. Незважаючи на це, деякі світові трансплантаційні центри включають їх у процес прийняття рішень щодо якості донорської нирки. Moser M.A. з колегами порівняли рівні біомаркерів пошкодження (NGAL, ММП-2 та ЛДГ) у 41 нирці, що пройшла холодну перфузію, та виявили вищі рівні маркерів пошкодження в перфузаті від донорів зі смертю кровообігу, ніж у нирках від донорів зі смертю мозку або живих донорів. Можливими побічними продуктами пошкодження були фрагменти колагену, імуноглобулін та альбумін, гіпотермічна МП. Автори повідомили про кореляцію між рівнями глутатіонтрансферази в перфузаті та ГПН [54, 55],

Зовсім недавно van Leeuwen L.L. з колегами дослідили білкові профілі перфузату нирок трупного донора під час гіпотермічної МП за допомогою LC-MS/MS, щоб виявити відмінності між протеомними профілями оптимальних нирок ( $eGFR \geq$

45 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) та неоптимальних через 1 рік після трансплантації. Позитивні дані були пов'язані з підвищенням регуляції 22 білків, включаючи чотири білки, що беруть участь в активації комплексу класичного шляху, що свідчить про поглинання тканинами білків комплексу. З іншого боку, 26 білків виявилися зниженими в оптимальних нирках, серед них 14 білків цитоскелету [56].

В проспективному дослідженні Parikh C.R. з колегами визначили зв'язки між параметрами застосування гіпотермічної МП (параметрами насоса опір/потік), біомаркерами в перфузійній рідині (NGAL, KIM-1, IL-18 та L-FABP) і результатами ВФТ. Вищі концентрації NGAL або L-FABP та підвищений опір були обернено пов'язані з 6-місячною eGFR. Невикористані нирки мали послідовно вищий медіанний опір та нижчий медіанний потік, ніж трансплантовані нирки, але медіанні концентрації перфузійних біомаркерів були або нижчими, або суттєво не відрізнялися у невикористаних донорських нирок порівняно з трансплантованими нирками [57].

В іншому дослідженні вимірювали рівні NGAL, KIM-1 та ендотеліну-1 (ET-1) у разі застосування нормотермічної МП у серії відбракованих 56 нирок померлих донорів. Під час застосування нормотермічної МП нижчі рівні споживання кисню, вища екстракція кисню, менше зниження рівня креатиніну в сироватці крові та вищі рівні NGAL та ET-1 були пов'язані з вищим балом за шкалою нормотермічної МП. Ці параметри також були пов'язані з підвищеним рівнем креатиніну у донора перед забором органів. Рівні KIM-1 не були пов'язані з параметрами перфузії або функцією нирок у донора. Вимірювання біомаркерів сечі, зокрема NGAL, у поєднанні з функціональними параметрами перфузії та шкалою МП, на думку авторів, може бути інформативним показником якості нирок, що може допомогти у прийнятті рішення про використання органа [58].

Усі трансплантації від померлого донора вимагають періоду ішемії та гіпоксемії під час гіпотермічного збереження, що сприяє певному ступеню ГПН, призводить до мітохондріальної дисфункції, характеризується збільшенням активних форм кисню, порушенням окислення жирних кислот та зниженням утворення АТФ. Ahmadi A та колеги у своєму дослідженні оцінили зв'язок змін тканинного метаболізму зі змінами NGAL та функціональних параметрів у нирках померлих донорів, визнаних непридатними для трансплантації під час 12-годинної нормотермічної МП *ex vivo*. Метаболіти з найбільшими кратними змінами включали лейцин, ізолейцин та гістидин зі змінами в 2,2, 2,4 та 2,3 рази. Рівень NGAL у донорів «поганих нирок» був на 71 нг/мл вищим (95% довірчий інтервал 1,5, 140) через шість годин порівняно з «хорошими» нирками, що відповідає піковим функціональним відмінностям. Функціональність органів відрізня-

лася тканинними метаболічними відмінностями в метаболізмі амінокислот з розгалуженим ланцюгом, і тим, що їхні рівні в тканинах негативно корелювали з діурезом через шість годин. Таким чином, автори довели, що метаболізм амінокислот з розгалуженим ланцюгом може бути основним фактором, що визначає функцію та стійкість органа [59].

Нещодавні дослідження Leite R.R.A. та співавторів показали, що ЛДГ, глутатіон-S-трансфераза, IL-18 та ліпокалін, пов'язаний з NGAL в зразках перфузату після МП можуть передбачати результати після трансплантації. Було виявлено сильний зв'язок між концентрацією NGAL та ГПН (AUC=0,766, 95% ДІ, P=0,012), а також між концентрацією ЛДГ та ПНТ (AUC=0,84, 95% ДІ, P=0,027). ЛДГ є єдиним біомаркером, суттєво пов'язаним з ПНТ (AUC=0,84, 95% ДІ 0,598-1000, P=0,027) [60]. В іншому дослідженні показано, що вивільнення уродилатину та еритропоетину з сечею, а також вивільнення активного вітаміну D з перфузату під час застосування гіпотермічної МП можуть служити потенційними біомаркерами для прогнозування ранніх посттрансплантаційних результатів [61].

Ішемічне пошкодження після гіпотермічної МП призводить до вивільнення гістонів з порушених клітин, включаючи позаклітинні гістони H2A, H2B, H3 та H4. Після індукції ішемії гістони вивільняються з клітин, що відмирають, у позаклітинний простір та функціонують як DAMP. Ретроспективне дослідження 309 нирок донорів після зупинки кровообігу було проведено для вивчення позаклітинних гістонів у перфузаті нирок: вимірювали рівні гістону H3 через 1, 2 та 4 години після гіпотермічної МП. Вища концентрація H3 у перфузаті була пов'язана з ВФТ (одновимірне ВШ = 3,071; 95% ДІ, 1,588-5,941; багатовимірне ВШ = 2,433; 95% ДІ, 1,253-4,723). При порівнянні двох груп пацієнтів з концентраціями гістону H3 вище та нижче медіани, аналіз Каплана-Мейера виявив значну різницю у виживаності НТ на користь нижчих концентрацій. Зокрема, показники виживання через 1 та 5 років були значно вищими в групі з нижчим рівнем H3 (через 1 рік – 84% проти 72%; через 5 років – 79% проти 66%) [10].

Wang Z. з колегами описали різноманітні метаболічні зміни в перфузаті, залежно від віку донорів, часу холодової ішемії. В рідині для консервації були ідентифіковані білки, що пов'язані зі структурним компонентом цитоскелету, інгібіторною активністю ендопептидази серинового типу, інгібіторною активністю пептидази, організацією клітинних компонентів або біогенезом, а також морфогенезом клітинних компонентів. Так, значне підвищення рівня  $\alpha$ -глюкози та цитрату на тлі значного зниження рівня таурину та бетаїну в перфузаті корелювало з ВФТ, спостерігалось збільшення кількості протейнів, задіяних у класичних каскадах комплексу, та зниження рівня ліпідного метаболізму [62].

van Balkom B.W.M. з колегами дослідили в рідині для консервації лептин, періостин, GM-CSF, інгібітор активатора плазміногену-1, OPN та два клінічні параметри (індекс маси тіла реципієнта (ІМТ) та тривалість діалізу, розрізняли нормальную функцію НТ та ВФТ. Модель прогнозування, заснована на лептині, GM-CSF та ІМТ реципієнта, показала AUC 0,89. Рідина для консервації нирок донора містить біомаркери, які разом з інформацією про ІМТ реципієнта, здатні спрогнозувати короткострокову функцію НТ після трансплантації [63].

Zhao S. з колегами запропонували методику прогнозування ВФТ, визначаючи час холодової ішемії, анамнез цукрового діабету у донора, рівень ІЛ-2 у донора та рівень термінального креатиніну

у донора (AUC 0,867) для системи прогнозування. Дана модель рекомендована для прогнозування ВФТ. Оскільки, ІЛ-2 бере участь у процесі пошкодження нирок, то може бути потенційним маркером пошкодження донорського органа [64].

Інтеграція біомаркерів, машинне навчання та вплив на результат трансплантації є найперспективнішими майбутніми напрямками досліджень щодо виявлення маркерів якості донорської нирки. Низка робіт показує, що мультибіомаркерні моделі (комбінації NGAL, KIM-1, ІЛ-18, CXCL10, клінічних характеристик донора, часу холодової ішемії, параметрів перфузії) мають кращу прогностичну здатність щодо ГПН та ранньої функції НТ, ніж поодинокі показники [65].

Таблиця 2

### Маркери оцінки якості донорської нирки, що визначаються в перфузаті [2, 10, 12].

Лактат	Низький рівень в перфузаті є ознакою відновлення метаболізму та кращої життєздатності органа
Лактатдегідрогеназа (ЛДГ, LDH):	Високий рівень ЛДГ є індикатором значного клітинного ушкодження і є сильним предиктором первинної нефункції трансплантата або тяжкої ВФТ
KIM-1 / NGAL	Концентрація у перфузаті корелює з ризиком ВФТ
Глутатіон-S-трансфераза (GST) N-ацетил-β-D-глюкозамінідаза, ГГТ, β-глюкуронідаза, β-галактозидаза:	Їх вивільнення вказує на ушкодження каналців і корелює з підвищеним ризиком ВФТ
Аденозинтрифосфат (АТФ)	Низький рівень АТФ у перфузаті або тканині нирок до трансплантації є предиктором ВФТ та недостатнього енергетичного відновлення після ішемії.
Гіпурова кислота	Гіпурова кислота, пов'язана з мікробіомом та метаболічною функцією ниркових каналців. Зниження рівня може вказувати на порушення метаболічної активності каналців внаслідок ІРП.
Клітинно-вільна ДНК (cfDNA)	Високий рівень свідчить про масивну загибель клітин донорської нирки та є предиктором ВФТ
Мітохондріальна ДНК (mtDNA)	Вказує на серйозне мітохондріальне ушкодження внаслідок ішемії/реперфузії, прогнозує ВФТ
Цитокіни (ІЛ-6, ІЛ-8)	Високі рівні у перфузаті вказують на синдром запальної відповіді у донора.
Каспази	Активация каспаз (ферментів апоптозу) в перфузаті асоціюється зі зниженням життєздатності трансплантата.
FAT/CD36	Маркер, пов'язаний із метаболічним стресом та транспортом жирних кислот. Високі рівні асоціюються з порушенням ліпідного обміну та вищим ризиком ВФТ
Продукти активації комплементу (C3a, C5b-9)	Високі рівні вказують на сильну запальну реакцію в органі, що прогнозує більш тяжке ІРП та ВФТ

Сьогодні дослідження біомаркерів все частіше інтегрують інформацію з різних платформ, таких як генотиповий аналіз одонуклеотидних поліморфізмів, епігенетичні дослідження та аналіз мРНК, мікроРНК, а також профілювання білків, пептидів, антитіл та метаболітів. Високопродук-

тивні аналізи стають більш доступними, а швидкий розвиток аналітичних методів дослідження дозволяє проводити інтегровані метааналізи різних наборів даних. Транскриптоміка преімплантатійних біоптатів показала, що транскриптомний профіль преімплантатійної біопсії донорської

нирки дозволяє виділити підпис, який асоціюється з низькою функцією НТ через 24 місяці й, відповідно, гіршим довгостроковим виживанням НТ [66]. Протеоміка донорської нирки – протеомні підписи можуть відображати ступінь хронічного ушкодження, ризик ГПН і розвитку хронічної дисфункції [12]. МікроРНК та інші не-кодуючі РНК донорської нирки, плазми або перфузату розглядаються як маркери ІПП, фіброзу, запалення [67, 68]. Протеомне дослідження перфузату з 67 парних нирок донорів після зупинки кровообігу, виявило 1716 білків, включаючи каскад комплекменту, агрегацію тромбоцитів та детоксикацію активних форм кисню. Найбільш поширеними ідентифікованими білками були комплемент С3, аполіпопротеїн А1 та ланцюг фібриногену  $\alpha$ . Одним з найпоширеніших білків був виявлений С3. Крім того, білки каскаду комплекменту (такі як С1R, С1QC, С3, С5, С7, С8A та С8G) корелювали з 12-місячною eGFR, де їхня кількість зменшувалася під час гіпотермічної МП [69].

Steinhauser С. та колеги на моделі нирок свині показали, що низка маркерів тубулярного ушкодження, ендотеліальної активації й запалення в перфузаті під час 4-годинної нормотермічної МП (наприклад, NGAL, KIM-1, IL-6) корелює з гістологічними змінами та функціональними параметрами фільтрації [70]. Faucher Q. з колегами продемонстрували, що метаболомічний профіль перфузату (амінокислоти, енергетичні метаболіти) залежить від часу консервації й може бути пов'язаний із виразністю тубулярного ушкодження та подальшою функцією НТ [71]. Огляд Ohara S та колег підсумовує, що поєднання МП з вимірюванням таких маркерів, як флавінмононуклеотид (маркер ушкодження мітохондрій), NGAL і OPN, є одним з найбільш перспективних напрямів оцінки життєздатності НТ з прогнозом посттрансплантаційних результатів [72]. Перспективним є дослідження комбінацій та панелей біомаркерів з метою виявлення оптимальної панелі для всебічної характеристики донорського органа. В дослідженні Mansour SG та колег визначалися 17 біомаркерів в сечі, зібраній під час забору органів, у донорів без ГПН. Вісім біомаркерів суттєво відрізнялися після перерахунку на креатинін сечі, причому NGAL, епітеліальний фактор росту, цистатин-С та UMOD мали найбільші статистично значущі відмінності. Однак для клінічного ГПН, що має місце під час забору органів, дев'ять біомаркерів суттєво відрізнялися: епідермальний фактор росту, NGAL, цистатин-С, MCP-1, LFABP, UMOD, IL-8, YKL-40 та IL-6. Ці зміни корелювали з ВФТ і зниженням ШКФ. Автори акцентують увагу на тому, що клінічно підтвержене ГПН та індуковане ГПН у донора відрізнялися за біомаркерами пошкодження та репарації в сечі [73].

У проспективному дослідженні Maslauskienė R. з колегами у 43 померлих донорів до трансплан-

тації оцінювали біомаркери сироватки крові та сечі: NGAL, KIM-1, IL-18 та хемокін 10 з мотивом CXCL10), для прогнозування ранньої та пізньої функції НТ. ВФТ спостерігалася у 27,6% випадків. Сироваткові концентрації IL-18 і KIM-1 та сечові NGAL і KIM-1 були предикторами ВФТ. Для прогнозування ВФТ авторами була розроблена модель, що включає IL-18 сироватки крові, KIM-1 сечі та клінічні фактори (AUROC 0,863). Вищі рівні IL-18 в сироватці крові та KIM-1 сечі у поєднанні з розширеними критеріями у донорах та довшим часом холодової ішемії передбачали ВФТ. За відсутності пошкодження ниркових каналців у біопсіях донорів з нульовим часом, вищі концентрації NGAL у сечі та сироватці крові до трансплантації були пов'язані з кращою функцією НТ через один рік після трансплантації, а NGAL сироватки крові – з функцією НТ через три роки після трансплантації. Показано, що підвищений вміст NGAL, CXCL10 і IL-18 в крові та KIM-1 у сечі донора асоціюється з вищим ризиком ГПН і нижчою функцією НТ через три роки [65]. Дослідження Varuła M. та колег систематизує результати досліджень існуючих білкових біомаркерів якості донорської нирки: NGAL і KIM-1, компоненти комплекменту (С3, С1q, С4BPA), маркери коагуляції, цитоскелетні білки, маркери тубулярного ушкодження (L-FABP, OPN) та запалення. Автори підкреслюють, що попри багатообіцяючі результати окремих робіт, жоден із маркерів ще не інтегрований у стандартизовані алгоритми прийняття рішення щодо використання органа [10].

#### Висновки:

1. Якість донорського органа є однією із ключових детермінантів ранньої й довгострокової функції трансплантата.
2. Біомаркери гострого ушкодження (NGAL, KIM-1, IL-18, CXCL10 та ін.), «ремонтні» маркери (уромодулін, остеоопонтин), омійські профілі та візуалізаційні параметри демонструють здатність краще прогнозувати пошкодження донорської нирки та пізню функцію НТ, особливо у разі використання мультипараметричних моделей прогнозу.
3. Найбільш ефективним є мультипараметричний підхід оцінки якості донорської нирки – поєднане застосування традиційних методів оцінки і прогнозування за новітніми біомаркерами.
4. Подальші дослідження мають бути спрямовані на уніфікацію методів визначення біомаркерів, створення протоколів діагностики якості донорської нирки для її прийняття/відхилення для трансплантації, формування та застосування алгоритмів оцінки виживання трансплантованої нирки.

**Конфлікт інтересів.** Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

**Джерела фінансування.** Це дослідження не мало спеціального фінансування.

**Інформація про внесок кожного учасника.**

**Л.В. Король:** збір та систематизація даних, аналіз джерел, написання основного тексту рукопису.

**І.М. Шіфріс:** збір та систематизація даних, розробка методології пошуку літератури, редагування та доопрацювання тексту.

**А.В. Шуба:** пошук літератури, аналіз джерел, підготовка ілюстративного матеріалу та таблиць.

М.О. Колесник: концептуалізація дослідження, наукове керівництво, критичне рецензування тексту та фінальне редагування рукопису.

**Література (References):**

1. Warmuzińska N, Łuczykowski K, Bojko B. A Review of Current and Emerging Trends in Donor Graft-Quality Assessment Techniques. *Journal of Clinical Medicine*. 2022; 11(3):487. doi: 10.3390/jcm11030487.
2. Kaisar M. Biomarkers of Donor Kidney Quality as Predictors of Transplantation Outcomes A thesis submitted for the degree of Doctor of Philosophy in Transplantation Science. University of Oxford. Michaelmas Term. [Internet]. 2016; 231 p. Available from: <https://ora.ox.ac.uk/objects/uuid%3A936ce277-c330-449b-8bcc-5def80bbb6b0/files/m46dc3efa477c7f157be16cdb977f73f2?utm>.
3. Foroutan F, Friesen EL, Clark KE, Motaghi S, Zyla R, Lee Y, et al. Risk Factors for 1-Year Graft Loss After Kidney Transplantation: Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2019;14:1642–1650. doi: 10.2215/CJN.05560519.
4. Von Moos S, Akalin E, Mas V, Mueller TF. Assessment of Organ Quality in Kidney Transplantation by Molecular Analysis and Why It May Not Have Been Achieved, Yet. *Front Immunol*. 2020;11:833. doi: 10.3389/fimmu.2020.00833.
5. Mezzolla V, Pontrelli P, Fiorentino M, Stasi A, Pesce F, Franzin R, et al. Emerging biomarkers of delayed graft function in kidney transplantation. *Transplant Rev (Orlando)*. 2021; 35(4):100629. doi: 10.1016/j.trre.2021.100629.
6. Halloran PF, Madill-Thomsen KS, INTERLIVER study group. The molecular microscope® diagnostic system meets eminence-based medicine: A clinician's perspective. *Am J Transplant*. 2020;20(10):2964–5. doi: 10.1111/ajt.15940.
7. Malyszko J, Lukaszyc E, Glowinska I, Durlik M. Biomarkers of delayed graft function as a form of acute kidney injury in kidney transplantation. *Sci Rep*. 2015;5: 11684. doi: 10.1038/srep11684.
8. Ponnappan KT, Parveez MQ, Pandey CK, Sharma A, Tandon M, Jain V, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin and Interleukin-18 as predictors of acute kidney injury in renal transplant recipients: A pilot study. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2021;32(2):355-363. doi:10.4103/1319-2442.335447.
9. Aldea PL, Rachisan AL, Stanciu BI, Picos A, Picos AM, Delean DI, et al. Stroescu R, Starcea MI, Borzan CM and Elec FI The Perspectives of Biomarkers in Predicting the Survival of the Renal Graft. *Front Pediatr*. 2022;10:869628. doi: 10.3389/fped.2022.869628.
10. Baryła M, Skrzycki M, Danielewicz R, Kosieradzki M, Struga M. Protein biomarkers in assessing kidney quality before transplantation current status and future perspectives (Review). *Int J Mol Med*. 2024;54(6):107. doi: 10.3892/ijmm.2024.5431.
11. Gäckler A, Ertasoglu O, Rohn H, Friebus-Kardash J, Ickerott PC, Witzke O, et al. Urinary Biomarkers for Cell Cycle Arrest TIMP-2 and IGFBP7 for Prediction of Graft Function Recovery after Kidney Transplantation. *Int J Mol Sci*. 2024;25(8):4169. doi: 10.3390/ijms25084169.
12. Sirolli V, Piscitani L, Bonomini M. Biomarker-Development Proteomics in Kidney Transplantation: An Updated Review. *Int J Mol Sci*. 2023;24(6):5287. doi: 10.3390/ijms24065287.
13. Gupta G, Athreya A, Kataria A. Biomarkers in Kidney Transplantation: A Rapidly Evolving Landscape. *Transplantation*. 2025;109(3):418-427. doi: 10.1097/TP.0000000000005122.
14. Koo TY, Jeong JC, Lee Y, Ko KP, Lee KB, Lee S, Park SJ, et al. Pre-transplant Evaluation of Donor Urinary Biomarkers can Predict Reduced Graft Function After Deceased Donor Kidney Transplantation. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(11):e3076. doi: 10.1097/MD.0000000000003076.
15. Reese PP, Hall IE, Weng FL, Schröppel B, Doshi MD, Hasz RD, et al. Associations between Deceased-Donor Urine Injury Biomarkers and Kidney Transplant Outcomes. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(5):1534-43. doi: 10.1681/ASN.2015040345.
16. Leng Q, Ma M, Tang Z, Jiang W, Han F, Huang Z. Assessing donor kidney function: the role of CIRBP in predicting delayed graft function post-transplant. *Front Immunol*. 2025;15:1518279. doi: 10.3389/fimmu.2024.1518279.
17. Corre M, Lebreton A. Regulation of cold-inducible RNA-binding protein (CIRBP) in response

- to cellular stresses. *Biochimie*. 2024;217:3–9. doi: 10.1016/j.biochi.2023.04.003.
18. *Chen X, Jiang J, Wu X, Li J, Li S*. Plasma cold-inducible RNA-binding protein predicts lung dysfunction after cardiovascular surgery following cardiopulmonary bypass: A prospective observational study. *Med Sci Monit*. 2019; 25:3288–97. doi: 10.12659/MSM.914318 .
  19. *Han J, Zhang Y, Ge P, Dakal TC, Wen H, Tang S, et al*. Exosome-derived CIRP: An amplifier of inflammatory diseases. *Front Immunol*. 2023;14:1066721. doi: 10.3389/fimmu.2023.1066721.
  20. *Siskind S, Royster W, Brenner M, Wang P*. A novel eCIRP/TREM-1 pathway inhibitor attenuates acute kidney injury. *Surgery*. 2022;172:639–47. doi: 10.1016/j.surg.2022.02.003.
  21. *Rana S, Jogi MK, Choudhary S, Thakur R, Sahoo GC, Joshi V*. Unraveling the intricacies of cold-inducible RNA-binding protein: A comprehensive review. *Cell Stress Chaperones*. 2024;29(4):615–25. doi:10.1016/j.cstres.2024.07.001.
  22. *Zhang P, Bai L, Tong Y, Guo S, Lu W, Yuan Y, et al*. CIRP attenuates acute kidney injury after hypothermic cardiovascular surgery by inhibiting PHD3/HIF-1 $\alpha$ -mediated ROS-TGF- $\beta$ 1/p38 MAPK activation and mitochondrial apoptotic pathways. *Mol Med*. 2023;29(1):61. doi: 10.1186/s10020-023-00655-0.
  23. *Gifford CC, Tang J, Costello A, Khakoo NS, Nguyen TQ, Goldschmeding R, et al*. Negative Regulators of TGF- $\beta$ 1 Signaling in Renal Fibrosis; Pathological Mechanisms and Novel Therapeutic Opportunities. *Clin. Sci*. 2021;135:275–303. doi: 10.1042/CS20201213.
  24. *Cai P, Lu Z, Wu J, Qin X, Wang Z, Zhang Z, et al*. BTN3A2 Serves as a Prognostic Marker and Favors Immune Infiltration in Triple-negative Breast Cancer. *J Cell Biochem*. 2020;121(3):2643–2654. doi: 10.1002/jcb.29485.
  25. *Delrue C, Speckaert MM*. Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-2 (TIMP-2) as a Prognostic Biomarker in Acute Kidney Injury: A Narrative Review. *Diagnostics*. 2024;14(13):1350. doi: 10.3390/diagnostics14131350.
  26. *Drıza AR, Kapoula GV, Bagos PG*. Urinary N-Acetyl- $\beta$ -d-glucosaminidase (uNAG) as an Indicative Biomarker of Early Diabetic Nephropathy in Patients with Diabetes Mellitus (T1DM, T2DM): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetology*. 2021;2(4):272–285. doi: 10.3390/diabetology2040025.
  27. *Liu X, Gong S, Ning Y, Li Y, Zhou H, He L, et al*. Urinary N-Acetyl-Beta-D-Glucosaminidase levels predict immunoglobulin a nephropathy remission status. *BMC Nephrol*. 2023;24(1):208. doi: 10.1186/s12882-023-03262-7.
  28. *Bíró E, Szegedi I, Kiss C, Oláh AV, Dockrell M, Price RG, et al*. The role of urinary N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase in early detection of acute kidney injury among pediatric patients with neoplastic disorders in a retrospective study. *BMC Pediatr*. 2022;22(1):429. doi: 10.1186/s12887-022-03416-w.
  29. *Bagdasarova I, Korol L, Lavrenchuk O, Migal L*. Activity of lysosomal urine enzymes in children after acute kidney injury. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis*. 2019;3(63):31–39. doi: 10.31450/ukrjnd.3(63).2019.05.
  30. *Korol LV, Migal LYa, Stepanova NM*. Intensity of oxidative stress and activity of angiotensin converting enzyme in blood of patients with uncomplicated pyelonephritis Ukr. *Biochem. J*. 2017; 89(2): 99–105. doi: 10.15407/ubj89.02.099.
  31. *Lavrenchuk O, Korol L, Migal L, Bagdasarova I*. The lysosomal urine enzymes activity in children after acute kidney injur. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2020;35(3), gfaa142.P1591. doi: 10.1093/ndt/gfaa142.P1591.
  32. *Mao YJ, Xu DS, Liu SD, Yan JK, Liu XL, Zhang XF, et al*. An analysis of the relationship between donor and recipient biomarkers and kidney graft function, dysfunction, and rejection. *Transpl Immunol*. 2023;81:101934. doi: 10.1016/j.trim.2023.101934.
  33. *Kaleta B*. Osteopontin and Transplantation: Where Are We Now? *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2021;69(1):15. doi: 10.1007/s00005-021-00617-6.
  34. *Duque EJ, Giachelli C, Moysés RMA*. The role of osteopontin in chronic kidney disease-mineral bone disorder. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2025;34(4):291–296. doi: 10.1097/MNH.0000000000001074.
  35. *Wang L, Niu X*. Immunoregulatory Roles of Osteopontin in Diseases. *Nutrients*. 2024;16(2):312. doi: 10.3390/nu16020312.
  36. *Karagiannidis AG, Theodorakopoulou MP, Pella E, Sarafidis PA, Ortiz A*. Uromodulin biology. *Nephrol Dial Transplant*. 2024;28;39(7):1073–1087. doi: 10.1093/ndt/gfae008.
  37. *Mansour SG, Liu C, Jia Y, Reese PP, Hall IE, El-Achkar TM, et al*. Uromodulin to Osteopontin Ratio in Deceased Donor Urine Is Associated With Kidney Graft Outcomes. *Transplantation*. 2021;105(4):876–885. doi: 10.1097/TP.0000000000003299.
  38. *Kondratska OA, Grushka NG, Veshko VV, Pavlovych SI, Yanchii RI*. MULTIFUNCTIONAL ACTIVITY OF NUCLEAR PROTEIN AMPHOTERIN AND ITS ROLE IN ENDOTOXEMIA. *Fiziol Zh*. 2023;69(6):120–132. doi: 10.15407/fz69.06.120.
  39. *Shan H, Zhang X, Lin ZM, Wang XZ, Mi ZX, Wang YP, et al*. Effects of mild hypothermia on serum HMGB1 of brain-dead donors and its impact on kidney transplantation recipients. *Medicine (Baltimore)*. 2020;29;99(22):e20425. doi: 10.1097/MD.00000000000020425.

40. Blazevic N, Rogic D, Pelajic S, Miler M, Glavcic G, Ratkajec V, et al. YKL-40 as a biomarker in various inflammatory diseases: A review. *Biochem Med (Zagreb)*. 2024;15;34(1):010502. doi: 10.11613/BM.2024.010502.
41. Puthumana J, Hall IE, Reese PP, Schröppel B, Weng FL, Thiessen-Philbrook H, et al. YKL-40 Associates with Renal Recovery in Deceased Donor Kidney Transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(2):661-670. doi: 10.1681/ASN.2016010091.
42. Legare C, Caron P, Guillemette C, Mohammadi S, Breton S. Uridine Diphosphate (UDP) Sugars Predict AKI in Cardiac Surgery Patients: FR-PO104. *J. of the Am. Society of Neph.* 2024;35(10S):10.1681/ASN.20247399rh0g. doi: 10.1681/ASN.20247399rh0g.
43. Mederacke I, Filliol A, Affo S, Nair A, Hernandez C, Sun Q, et al. The purinergic P2Y14 receptor links hepatocyte death to hepatic stellate cell activation and fibrogenesis in the liver. *Sci Transl Med*. 2022;14(639):eabe5795. doi: 10.1126/scitranslmed.abe5795.
44. Zhang JZ, Shi NR, Wu JS, Wang X, Illes P, Tang Y. UDP-glucose sensing P2Y14R: A novel target for inflammation. *Neuropharmacology*. 2023;238:109655. doi: 10.1016/j.neuropharm.2023.109655.
45. Lairion F, Carbia C, Chiesa IM, Saporito-Magriña C, Borda N, Lazarowski A, et al. Uridine diphosphate glucose (UDP-G) activates oxidative stress and respiratory burst in isolated neutrophils. *Pharm (Basel)*. 2023;16(10):1501. doi: 10.3390/ph16101501.
46. Ma M, Han F, Leng Q, Chen X, Tang Z, Zhang J, et al. Preoperative donor urinary UDP-Glc as an independent risk factor for delayed graft function. *Front Immunol*. 2025;16:1545280. doi: 10.3389/fimmu.2025.1545280.
47. García-Rojo E, Angulo J, El Assar M, Santos-Pérez de la Blanca R, García-Gómez B, Medina-Polo J, et al. Oral Expression and Vascular Function in Kidney Donors Determine Graft Outcomes at Short/Mid-Term. *Cells*. 2025;14(13):1005. doi: 10.3390/cells14131005.
48. Baboudjian M, Gondran-Tellier B, Boissier R, Ancel P, Marjollet J, Lyonnet L, et al. An enhanced level of VCAM in transplant preservation fluid is an independent predictor of early kidney allograft dysfunction. *Front Immunol*. 2022;13:966951. doi: 10.3389/fimmu.2022.966951.
49. Navratil P, Sahi S, Hrubá P, Ticha A, Timkova K, Viklicky O, et al. Syndecan-1 in the Serum of Deceased Kidney Donors as a Potential Biomarker of Kidney Function. *Transplant Proc*. 2025;57(2):187-193. doi: 10.1016/j.transproceed.2024.12.031.
50. Fallois J, Günzel A, Daniel C, Stumpf J, Busch M, Pein U, et al. Deceased donor urinary Dickkopf-3 associates with future allograft function following kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2025;25(3):516-530. doi: 10.1016/j.ajt.2024.09.016.
51. Vaughan RH, Kresse JC, Farmer LK, Thézénas ML, Kessler BM, Lindeman JHN, et al. Cytoskeletal protein degradation in brain death donor kidneys associates with adverse posttransplant outcomes. *Am J Transplant*. 2022;22(4):1073-1087. doi: 10.1111/ajt.16912.
52. Schröppel B, Heeger P, Thiessen-Philbrook H, Hall IE, Doshi MD, Weng FL, et al. Donor urinary C5a levels independently correlate with posttransplant delayed graft function. *Transplantation*. 2019;103(1):e29-e35. doi: 10.1097/TP.0000000000002494.
53. Nauser CL, Farrar CA, Sacks SH. Complement recognition pathways in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28:2571-2578. doi: 10.1681/ASN.2017010079.
54. Moser MAJ, Sawicka K, Arcand S, O'Brien P, Luke P, Beck G, et al. Proteomic analysis of perfusate from machine cold perfusion of transplant kidneys: Insights into protection from injury. *Ann Transplant*. 2017;22:730-739. doi: 10.12659/AOT.905347.
55. Guzzi F, Knight SR, Ploeg RJ, Hunter JP. A systematic review to identify whether perfusate biomarkers produced during hypothermic machine perfusion can predict graft outcomes in kidney transplantation. *Transpl Int*. 2020;33(6):590-602. doi: 10.1111/tri.13593.
56. Van Leeuwen LL, Spraakman NA, Brat A, Huang H, Thorne AM, Bonham S, et al. Proteomic analysis of machine perfusion solution from brain dead donor kidneys reveals that elevated complement, cytoskeleton and lipid metabolism proteins are associated with 1-year outcome. *Transpl Int*. 2021;34(9):1618-1629. doi: 10.1111/tri.13984.
57. Parikh CR, Hall IE, Bhangoo RS, Ficek J, Abt PL, Thiessen-Philbrook H, et al. Associations of Perfusate Biomarkers and Pump Parameters With Delayed Graft Function and Deceased Donor Kidney Allograft Function. *Am J Transplant*. 2016;16(5):1526-39. doi: 10.1111/ajt.13655.
58. Hosgood SA, Nicholson ML. An Assessment of Urinary Biomarkers in a Series of Declined Human Kidneys Measured During Ex Vivo Normothermic Kidney Perfusion. *Transplantation*. 2017;101(9):2120-2125. doi: 10.1097/TP.0000000000001504.
59. Ahmadi A, Yu J, Loza JE, Howard BC, Palma I, Goussous N, et al. Deceased donor kidney function and branched chain amino acid metabolism during ex vivo normothermic perfusion. *Kidney Int*. 2024;106(4):712-722. doi: 10.1016/j.kint.2024.06.026.

60. Leite RRA, Leite MJr, Einicker-Lamas M, Valverde RHF, Miranda LCD, Schanaider A. Clinical outcomes prediction in kidney transplantation by use of biomarkers from hypothermic machine perfusion. *Int Braz J Urol.* 2024;50(4):470-479. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2024.0166.
61. Lin H, Bousnina K, Slagter JS, Fang Y, Cristoferi I, Garrelds IM, et al. (Pro)renin, Erythropoietin, Vitamin D and Urodilatin Release From Human Donor Kidneys During Normothermic Machine Perfusion: Predictors of Early Post-Transplant Outcome? *Clin Transplant.* 2025;39(5):e70163. doi: 10.1111/ctr.70163.
62. Wang Z, Yang H, Zhao C, Wei J, Wang J, Han Z, et al. Proton nuclear magnetic resonance (1H-NMR)-based metabolomic evaluation of human renal allografts from donations after circulatory death. *Med Sci Monit.* 2017;23:5472–5479. doi: 10.12659/MSM.905168.
63. Van Balkom BWM, Gremmels H, Ooms LSS, Toorop RJ, Dor FJMF, de Jong OG, et al. Proteins in Preservation Fluid as Predictors of Delayed Graft Function in Kidneys from Donors after Circulatory Death. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(5):817-824. doi: 10.2215/CJN.10701016.
64. Zhao S, Liu Y, Zhou C, Chen Z, Cai Z, Han J, et al. Prediction model of delayed graft function based on clinical characteristics combined with serum IL-2 levels. *BMC Nephrol.* 2022;23(1):284. doi: 10.1186/s12882-022-02908-2.
65. Maslauskienė R, Vaiciuniene R, Tretjakovs P, Gersonė G, Radzeviciene A, Bura A, et al. Deceased Kidney Donor Biomarkers: Relationship between Delayed Kidney Function and Graft Function Three Years after Transplantation. *Diagnostics.* 2024; 14(7):717. doi: 10.3390/diagnostics14070717.
66. Archer KJ, Bardhi E, Maluf DG, McDaniels J, Rousselle T, King A, et al. Pretransplant kidney transcriptome captures intrinsic donor organ quality and predicts 24-month outcomes. *Am J Transplant.* 2022;22(11):2515-2528. doi: 10.1111/ajt.17127.
67. Legaz I, Jimenez-Coll V, González-López R, Fernández-González M, Alegría-Marcos MJ, Galián JA, et al. MicroRNAs as Potential Graft Rejection or Tolerance Biomarkers and Their Dilemma in Clinical Routines Behaving like Devilish, Angelic, or Frightening Elements. *Biomedicines.* 2024;12(1):116. doi: 10.3390/biomedicines12010116.
68. Matton APM, Selten JW, Roest HP, de Jonge J, IJzermans JNM, de Meijer VE, et al. Cell-free microRNAs as early predictors of graft viability during ex vivo normothermic machine perfusion of human donor livers. *Clin Transplant.* 2020;34(3):e13790. doi: 10.1111/ctr.13790.
69. Mulvey JF, Ul Shaheed S, Charles PD, Snashall C, Lo Faro ML, Sutton CW, et al. Perfusate proteomes provide biological insight into oxygenated versus standard hypothermic machine perfusion in kidney transplantation. *Ann Surg.* 2023;278(5):676–682. doi: 10.1097/SLA.0000000000006046.
70. Steinhäuser C, Yakac A, Markgraf W, Kromnik S, Döcke A, Talhofer P, et al. Assessing Biomarkers of Porcine Kidneys under Normothermic Machine Perfusion—Can We Gain Insight into a Marginal Organ? *Int J Mol Sci.* 2024;25(19):10280. doi: 10.3390/ijms251910280.
71. Faucher Q, Alarcán H, Sauvage F-L, Forestier L, Miquelestorena-Standley E, Nadal-Desbarats L, et al. Perfusate Metabolomics Content and Expression of Tubular Transporters During Human Kidney Graft Preservation by Hypothermic Machine Perfusion. *Transplantation.* 2022;106(9):1831-1843. doi: 10.1097/TP.0000000000004129.
72. Ohara SY, Chavez-Villa M, Mao S, Clendenon J, Heimbach J, Ryan R, et al. Advances in Kidney Transplant, Machine Perfusion, and Viability Markers. *Kidney and Dialysis.* 2025;5(3):37. doi: 10.3390/kidneydial5030037.
73. Mansour SG, Khoury N, Kodali R, Virmani S, Reese PP, Hall IE, et al. Clinically adjudicated deceased donor acute kidney injury and graft outcomes. *PLoS One.* 2022;17(3):e0264329. doi: 10.1371/journal.pone.0264329.